

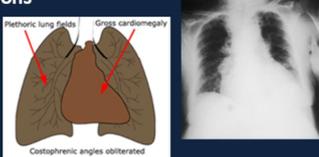
### Worsening exertional dyspnea

A 61 year old man presents with **worsening exertional dyspnea** for 3 months and **orthopnea** for 2 weeks. His medical history is significant for an **anterior STEMI 4 years ago**. No other co-morbidities are present. He is currently on **aspirin, prasugrel, metoprolol, telmisartan and rosuvastatin**.

**Relevant Investigations**

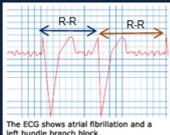
◆ **Chest X-Ray (+)**

- Pulmonary vascular congestion
- Upper lobe vascular redistribution
- Perihilar alveolar opacities
- Peripheral interstitial opacities
- Cardiomegaly
- Pleural effusion



◆ **ECG (+)**

FA  
LBBB



The ECG shows atrial fibrillation and a left bundle branch block.

◆ **Echocardiography (+)**

The ejection fraction is 30%. The left ventricle and atrium are dilated, while marked abnormalities of the anterior wall are noted. Mild mitral regurgitation is present. [regional wall motion abnormalities (RWMA)]

**Heart:**  
Apex - 5th ICS, in anterior axillary line  
Gallop rhythm, Rate - 120 bpm  
Pansystolic murmur in apex, radiates to axilla

**Lungs:** Bibasal fine crackles

**Abdomen:**  
Moderate non-tender hepatomegaly  
Horseshoe dullness present

**Dyspneic at rest**  
B/L Ankle edema

Pulse: 100 bpm, irregularly irregular  
BP: 100/60 mmHg  
JVP: Elevated

**Relevant Management**

- Furosemide (+)
- Spironolactone (+)
- Digoxin (+)
- Verapamil (-)
- Pacemaker implantation (+)

## CASO CLINICO. DISPNEA DA SFORZO INGRAVESCENTE

Uomo di 61 anni nei tre mesi precedenti ha iniziato ad accusare una dispnea da sforzo ingravescente, con una storia recente (due settimane) di ortopnea (ossia una dispnea che migliora in decubito seduto o in piedi). Quattro anni prima aveva avuto uno STEMI anteriore.

Al momento non ha altre comorbidità e sta assumendo: Aspirina, Prasugrel, Metoprololo, Telmisartan, Rosuvastatina, che è una terapia standard per il post infartuato o per l'angina stabile.

In realtà nell'angina stabile non viene prescritta la doppia anti-aggregazione come nel post infarto (aspirina + Prasugrel). Terapia standard dell'angina stabile: aspirina come antiaggregante a 100 mg/die, betabloccante, ACE-inibitore o Sartano e statina.

Nel paziente che ha avuto un evento cardiovascolare (STEMI, NSTEMI, angina stabile, o altre manifestazioni cliniche di aterosclerosi) il colesterolo LDL ottimale è un valore uguale o inferiore a 55 mg /dL. E' bene ricordare la la formula di Friedewald per calcolare il colesterolo LDL ( $LDL = C. Totale - (C. HDL + Trigliceridi / 5)$ ).

Dunque fino all'insorgenza di dispnea da sforzo ingravescente, il signore stava bene, non stava assumendo terapia per lo scompenso, era semplicemente sottoposto al follow-up post infarto con terapia adeguata. Viene ricoverato in ospedale e l'E.O. è tipico dello scompenso cardiaco congestizio:

Dispnea a riposo e ortopnea

Rantoli crepitanti bibasali

Itto in 5° spazio intercostale sull'ascellare anteriore (cardiomegalia)

Tachiaritmia

Ritmo di galoppo

Soffio pansistolico alla punta irradiato all'ascella (insufficienza mitralica)

Turgore giugulare

Epatomegalia con versamento ascitico

Edema perimalleolare

Pressione arteriosa tendenzialmente ridotta (espressione della ridotta contrattilità miocardica e della fase avanzata di malattia)

I criteri diagnostici per fare diagnosi di scompenso cardiaco si basano essenzialmente sul quadro clinico.

Esami strumentali di supporto alla diagnosi,

*Ecocardiogramma: contribuisce alla diagnosi e valuta possibili cause di scompenso.*

*Valuta la frazione di eiezione, evidenzia eventuale ipertrofia o dilatazione del ventricolo sinistro, valuta un eventuale difetto diastolico di riempimento del ventricolo sinistro, valuta eventuali difetti valvolari ed eventuali discinesie della parete ventricolare. In base all'ecocardiogramma i pazienti con scompenso cardiaco si dividono in due categorie distribuite più o meno equamente : metà dei pazienti con scompenso cardiaco mostra una frazione di eiezione ridotta < 40%, l'altra metà presenta una frazione di eiezione mantenuta > 40-50%.*

*Il nostro paziente ha una frazione di eiezione ridotta del 30% con dilatazione dell'atrio e del ventricolo sinistri, lieve insufficienza mitralica (probabilmente secondaria al rimodellamento e alla dilatazione del ventricolo sinistro). Marcate discinesie della parete anteriore del ventricolo sinistro secondarie al pregresso infarto miocardico anteriore. .*

*Rx Torace è di aiuto alla diagnosi. Si evidenziano i tipici segni di scompenso cardiaco. Congestione polmonare. Ridistribuzione apicale del piccolo circolo. Opacità alveolari cotonose peri-ilari. Cardiomegalia. Versamento pleurico bilaterale.*

*ECG, non esistono segni specifici di scompenso all'ECG tuttavia esistono virtualmente sempre anomalie ECG. Blocco di branca sinistro con slargamento del QRS da difetto di conduzione intraventricolare causato dalla necrosi pregressa e dal rimodellamento successivo. Fibrillazione atriale, intervalli R-R variabili e QRS non preceduti da onda P, molto frequente nello scompenso e si correla con l'insufficienza mitralica secondaria alla dilatazione ventricolare. All'ecocardio: rigurgito mitralico; all'EO: soffio pansistolico alla punta che si irradia all'ascella.*

*BNP plasmatico: ormone prodotto in risposta alla dilatazione delle camere cardiache e dei vasi venosi del cuore destro, conferma la diagnosi e monitorizza*

*l'efficacia della terapia.*

#### **TERAPIA**

- L'utilizzo di farmaci è ostacolato dai livelli pressori ridotti.
- Furosemide è importante per ridurre la congestione polmonare
- I farmaci che rallentano la progressione dello scompenso a ridotta frazione di eiezione sono ACE-inibitori (o sartani), beta-bloccanti e anti-aldosteronici. ACE-inibitori e beta-bloccanti non possono essere utilizzati per l'effetto ipotensivo e inotropo negativo. L'unico farmaco utilizzabile è l'antialdosteronico spironolattone alla dose di 25 mg/die. Da monitorizzare creatininemia e kaliemia.
- La digossina è utile per rallentare la conduzione AV e quindi controllare la frequenza della risposta ventricolare in corso di FA senza deprimere la contrattilità miocardica. La digossina normalmente non viene utilizzata nelle fasi iniziali dello scompenso cardiaco, in quanto ne accelera la progressione per l'aumento del consumo miocardico di O<sub>2</sub> associato all'effetto inotropo positivo.
- In questo paziente è indicato l'impianto di pace maker biventricolare per resincronizzazione della contrazione miocardica e possibilità di defibrillazione automatica.
- Il percorso clinico di questo paziente con scompenso avanzato è di tipo palliativo.

#### Diagnosis and reasoning

This patient has presented with **heart failure** in the background of an old myocardial infarction.

Examination further reveals the presence of atrial fibrillation (AF) and mitral regurgitation (MR), both of which can give rise to heart failure or arise as a consequence of heart failure !

The **ECG** and **chest x-ray** confirm the clinical findings, while the **echocardiogram** reveals systolic heart failure, mild mitral regurgitation, left-sided dilation, and **regional wall motion abnormalities (RWMA)**.

The presence of RWMA suggests that the underlying etiology is probably ischemic heart disease (IHD). Note also that mild MR is unlikely to cause heart failure, while AF induced tachycardiomyopathy usually takes place over a period of years.

In this patient, the MR is most likely functional, secondary to the left ventricular dilation; while the AF is probably a sequel of the left atrial dilation.

Diuretic therapy with **spironolactone** is an important element of his management, while **Digoxin** will provide further symptomatic relief. **Implantation of a pacemaker** will restore a regular rhythm, improving cardiac output.

**Verapamil** is contraindicated as it will further depress cardiac contractility.

Clinical Classifications of Heart Failure Severity.<sup>62</sup>

**NYHA Functional Classification** ←

<u>Class I</u>	No limitation of physical activity; ordinary physical activity does not cause undue fatigue, palpitation, or dyspnea
<u>Class II</u>	Slight limitation of physical activity; comfortable at rest, but ordinary physical activity results in fatigue, palpitation, or dyspnea
<u>Class III</u>	Marked limitation of physical activity; comfortable at rest, but less than ordinary activity results in fatigue, palpitation, or dyspnea
<u>Class IV</u>	Unable to carry on any physical activity without discomfort; symptoms present at rest; if any physical activity is undertaken, discomfort is increased

**NYHA**  
**New York Heart Association**

**Signs** To diagnose there should be symptoms of failure and objective evidence of cardiac dysfunction (at rest). Diagnosis can be made using Framingham criteria (see BOX).<sup>65</sup> Other signs: exhaustion, cool peripheries, cyanosis, ↑BP, narrow pulse pressure, pulsus alternans, displaced apex (LV dilatation), RV heave (pulmonary hypertension), murmurs of mitral or aortic valve disease, wheeze (cardiac asthma).

## CLASSIFICAZIONE NYHA

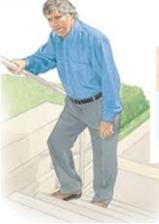
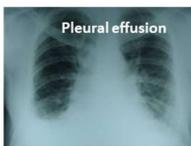
Quando si divide lo scompenso cardiaco in stadi di solito si fa riferimento alla **classificazione funzionale dello scompenso secondo la NYHA** (New York Heart Association). E' evidente la fondamentale relazione tra scompenso cardiaco, insorgenza di dispnea e capacità di fare esercizio fisico.

In classe 1 c'è l'alterazione strutturale cardiaca l'attività fisica non è limitata, al contrario in classe 4 è una totale limitazione alla attività fisica (il paziente quasi non può alzarsi). Le classi 2 e 3 sono intermedie (il paziente riesce a stare a riposo ma quando fa una attività fisica ordinaria c'è una limitazione, che nella classe 3 è più marcata), quindi diciamo che la dispnea che insorge durante esercizio fisico è il criterio per classificarne la gravità.

Un aspetto da tenere presente, questa evoluzione non è irreversibile: una terapia fatta a regola d'arte può ristabilizzare il paziente e consentire di tornare nelle classi di minor gravità.

### Framingham Diagnostic Criteria for Heart Failure\*

\* **Diagnosis of Heart Failure** requires the simultaneous presence of at least 2 major criteria or 1 major criterion in conjunction with 2 minor criteria.

<p><b>Major criteria</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Acute pulmonary edema</li> <li>Cardiomegaly</li> <li>Hepatojugular reflex</li> <li>Neck vein distension</li> <li>Paroxysmal nocturnal dyspnea or orthopnea</li> <li>Rales</li> <li>Third heart sound gallop</li> </ul>	 <p style="text-align: center;">Acute pulmonary edema</p>	 <p style="text-align: center;">Cardiothoracic ratio &gt;50%</p>	 <p><b>Hepato-jugular reflex</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Apply pressure to the liver <i>(push)</i></li> <li>2. Observe for a rise in JVP</li> </ol> <p style="color: red;">Positive result = Sustained rise <math>\geq</math> 4cm</p>
<p><b>Minor criteria</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ankle edema</li> <li>Dyspnea on exertion</li> <li>Hepatomegaly</li> <li>Nocturnal cough</li> <li>Pleural effusion</li> <li>Tachycardia (&gt; 120 beats per minute)</li> </ul>	 <p style="text-align: center;">Bilateral ankle edema</p>		 <p style="text-align: center;">Pleural effusion</p>

**Creptitations**



**Jugular venous distention**



**Paroxysmal nocturnal dyspnea:**

- Attacks of dyspnea at night after sleeping.

**Orthopnea:**

- Dyspnea on lying down (supine).
- So they lie over multiple pillows



**S3 or Ventricular Gallop**

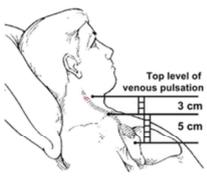
- After S2
- Failing left ventricle, increased blood volume in ventricles
- Dilated CHF
- Ken-tuck-y



**Hepatomegaly passive liver congestion**



**3 cm (from sternal notch) + 5 cm (from right ventricle to sternal notch) = 8 cm H<sub>2</sub>O jugular venous pressure**



Top level of venous pulsation

3 cm

5 cm



## CRITERI DI FRAMINGHAM PER LA DIAGNOSI DI SCOMPENSO CARDIACO BASATI SU SINTOMI E SEGNI CLINICI

La diagnosi di scompenso cardiaco si basa sulla valutazione del quadro clinico. I criteri di Framingham sono tra quelli più utilizzati

### CRITERI MAGGIORI

- Edema polmonare
- Cardiomegalia
- Reflusso epato-giugulare
- Turgore giugulare
- Ortopnea o Dispnea parossistica notturna
- Rantoli crepitanti alle basi polmonari

### CRITERI MINORI

- Edema perimalleolare
- Dispnea da sforzo
- Epatomegalia
- Tosse notturna
- Versamento pleurico
- Tachicardia

**La diagnosi di scompenso si basa sulla presenza di due criteri maggiori o sulla presenza di un criterio maggiore e due minori.**

### **CRITERI MAGGIORI**

**EDEMA POLMONARE:** dal punto di vista fisiopatologico è dovuto all'aumento di pressione a livello del sistema venoso polmonare, che si ripercuote sul sistema alveolo-capillare. Inizialmente si ha **edema interstiziale** (dispnea, tosse secca, wheezing da broncocostrizione, segni radiologici interstiziali. Se il gradiente pressorio alveolo-capillare aumenta si forma **edema alveolare**. Si evidenzia all'Rx del torace, all'*auscultazione*, e all'*ecografia toracica*.

Il clinico si avvale e si avvarrà sempre più dell'ecografia bed-side: oltre all'EO comunemente in reparto e soprattutto in pronto soccorso iniziamo ad utilizzare l'ecografo come strumento diagnostico al letto del paziente. Il principio utilizzato è quello dell'eco point-of-care che valuta aspetti selezionati finalizzati alla terapia. L'eco toracico point-of-care riconosce la presenza di versamenti pleurici e risponde al quesito polmone umido o non-umido.

**CARDIOMEGALIA:** si può rilevare all'E.O valutando spostamento a sinistra (ascellare anteriore?) dell'itto della punta che normalmente è al 5° spazio intercostale sull'emilclaveare. All'Rx del torace si calcola *l'indice cardio-toracico*, diametro massimo del cuore in rapporto con il diametro massimo del torace, quando è > del 50% si definisce cardiomegalia.

**CREPITII FINI BIBASALI** all'auscultazione polmonare (*per avere un'idea di cosa sono accartocciate una carta molto fine*). Sono dovuti alla congestione polmonare, alle basi soprattutto. La congestione è inizialmente interstiziale, quando progredisce diventa alveolare configurando il quadro di edema polmonare.

### **RX TORACE:**

- Congestione polmonare: congestione dei vasi polmonari ("ili più ricchi"), ridistribuzione apicale del piccolo circolo (vasi verticalizzati nei campi polmonari superiori), opacità cotonose peri-ilari (edema alveolare), opacità interstiziali periferiche, soprattutto basali, lineari e reticolari (congestione interstiziale).
- Versamento pleurico: oblitterazione dei seni costo-frenici
- Cardiomegalia: si calcola *l'indice cardio-toracico*, diametro massimo del cuore in rapporto con il diametro massimo del torace, quando è > del 50% si definisce cardiomegalia.

### **TURGORE VENOSO GIUGULARE - REFLUSSO EPATO-GIUGULARE**

- Il *turgore della vena giugulare* esterna destra (sale verticalmente dalla fossa sopraclaveare sulla superficie del muscolo sternocleidomastoideo) è un indice della pressione venosa a livello dell'atrio di destra. Si valuta in modo semi-quantitativo ponendo il paziente in posizione semiseduta a 45° (in clinostatismo il turgore sparisce) invitando il paziente a ruotare il capo verso sinistra.
- La *pressione venosa giugulare* può essere misurata in modo quantitativo osservando il livello del menisco superiore della colonna ematica giugulare

rispetto ad un asse verticale con estremità inferiore posta all'angolo sternale di Louis. Il turgore giugulare è definito da un'altezza della colonna ematica >3 cm. Assumendo la posizione dell'atrio destro 5 cm sotto l'angolo sternale, l'aumento della pressione venosa centrale (PVC) viene definita come una colonna ematica giugulare >8 cm.

- Se il turgore non è chiaramente osservabile all'ispezione, può essere eseguita la *manovra del reflusso epato-giugulare*. Risulta positiva se durante compressione per qualche secondo dell'ipocondrio di destra il menisco giugulare si eleva di almeno 4 cm.

**DISPNEA PAROSSISTICA NOTTURNA O ORTOPNEA:** il clinostatismo determina per gravità aumento del ritorno venoso e del precarico con conseguente congestione polmonare e dispnea: risveglio notturno per dispnea, ortopnea, dormire semiseduto (con quanti cuscini dorme?).

**RITMO DI GALOPPO:** Normalmente sono udibili il primo ed il secondo tono (tum-ta)- Toni aggiunti: terzo tono – galoppo protodiastolico (tum-tatu): causato da una brusca espansione della parete ventricolare rigida durante la prima fase di riempimento; quarto tono – galoppo presistolico (tutum-ta): prodotto dalla contrazione dell'atrio di sinistra (assente nella FA).

### **CRITERI MINORI**

**EPATOMEGALIA** da congestione epatica (se lo scompenso congestizio coinvolge anche il cuore destro). Spesso aumento di enzimi epatici.

**EDEMI DECLIVI:** peri-malleolare, pre-tibiale, pre-sacrale (nei pazienti allettati).

**VERSAMENTO PLEURICO:** Il versamento può essere bilaterale (più spesso) o monolaterale, è tipico dello scompenso e si apprezza all'EO (ottusità basale, ipomobilità delle basi e silenzio auscultatorio). NB: non va confuso con l'edema alveolare che non dà ottusità alla percussione ma rumori umidi all'auscultazione (ottusità alla percussione significa versamento pleurico o consolidamento parenchimale). L'Rx del torace è molto sensibile nel valutare anche i piccoli versamenti (obliterazione dei seni costofrenici). L'ecografo bed-side è molto utile per la diagnosi e per guidare bed-side la toracentesi esplorativa o evacuativa. Diagnosi differenziali del versamento pleurico: scompenso cardiaco, neoplasia (pleurica o parenchimale quando la flogosi si estende alla parete pleurica causa versamento); infezione (virtualmente tutte le polmoniti si estendono dal parenchima alla pleura e possono causare versamento).

**TOSSE NOTTURNA:** da edema interstiziale in clinostatismo. Un'irritazione bronchiolare rappresenta uno dei primi segni di congestione interstiziale con conseguente tosse secca ma anche *broncospasmo* con all'auscultazione il rilievo di wheezing (fischii, sibili, gemiti) definito a volte come *asma cardiaco* (definizione obsoleta, non rigorosa ma eloquente).

**TACHICARDIA** da attivazione del simpatico

**DISPNEA DA SFORZO:** incapacità del miocardio ad aumentare la gittata cardiaca durante lo sforzo fisico con aumento del ritorno venoso e del precarico con conseguente congestione polmonare e dispnea.

### **ALTRE MANIFESTAZIONI CLINICHE**

IIPOTENSIONE ARTERIOSA nelle fasi avanzate per riduzione della gittata cardiaca

ASCITE-STATO ANASARCATICO: è un possibile riscontro nelle forme avanzate (ottusità addominale mobile).

EMOTTISI

ANORESSIA – NAUSEA – VOMITO – DOLORE ADDOMINALE

AUMENTO DEL PESO CORPOREO: ritenzione di fluidi

VERTIGINE – PALPITZIONI – SINCOPE

Test	Information added
★ Echocardiography	The gold standard test—confirms the diagnosis of heart failure and distinguishes heart failure with low ejection fraction from that with preserved ejection fraction
★ BNP or NT-pro BNP	When low or normal this test rules out congestive heart failure; both assays are accurate, better than electrocardiography for congestive heart failure <sup>3</sup>
★ Chest radiography	Will show cardiomegaly and pulmonary venous hypertension; when abnormalities are present very specific; useful for diagnosing respiratory causes of breathlessness
★ Electrocardiography	<u>If normal this rules out congestive heart failure</u> ; useful for other diagnostic purposes such as irregular pulse and cardiac ischaemia; BNP test preferred if available <sup>3</sup>
Spirometry	Can diagnose respiratory causes of dyspnoea; does not rule out congestive heart failure because respiratory conditions can coexist with congestive heart failure
Full blood count	<u>Anaemia</u> may explain congestive heart failure
Thyroid function	<u>Hyperthyroidism or hypothyroidism</u> can be reversible causes of congestive heart failure
Renal function (eg, <u>creatinine</u> )	May explain overload if abnormal and needed for drug dosing
Blood glucose or glycosolated haemoglobin (HbA <sub>1c</sub> ), lipids	Risk factors for cardiovascular disease that may need controlling
<u>Liver function</u>	Can be normal or raised; when raised may influence drug choice
Electrolytes	Of more interest once treatment has started

BNP=brain natriuretic peptide; NT-pro BNP=N-terminal pro-B-type brain natriuretic peptide.

**BNP**  
(Peptide Natriuretico di Tipo B)

< 100: Insuff. Card. improbabile

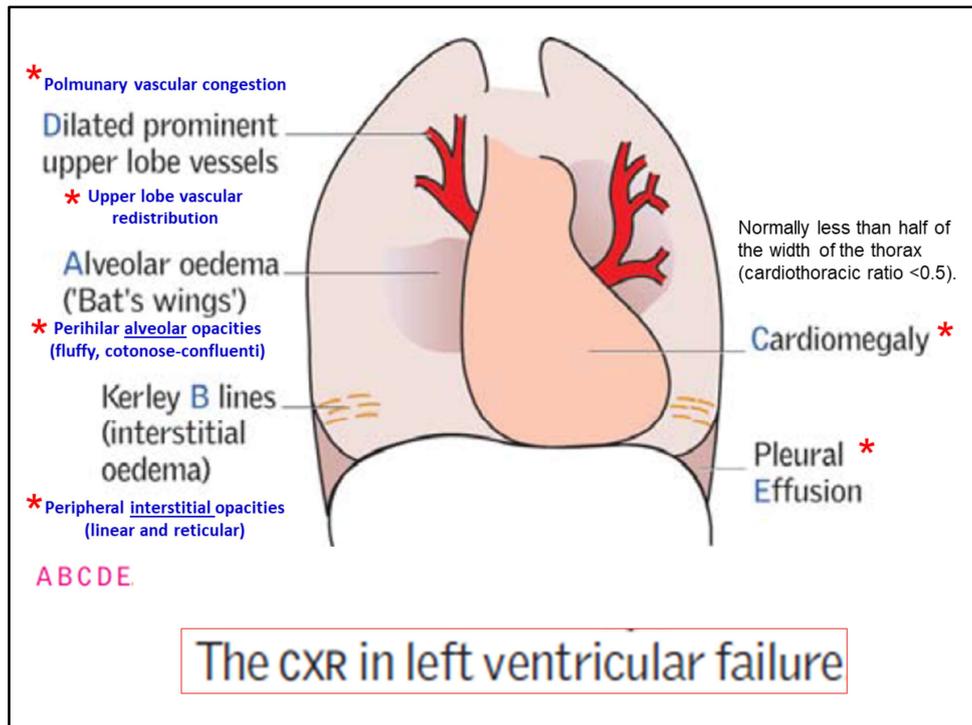
100 - 500: Insuff. Card. progressa o sospetta

> 500: Insuff. Card. molto probabile

## ESAMI EMATOCHIMICI E STRUMENTALI

- **BNP (brain natriuretic peptide):** i peptidi natriuretici sono una famiglia complessa di peptidi che vengono prodotti dalle camere cardiache in risposta all'espansione (dilatazione) soprattutto dell'atrio di destra e delle grosse vene che arrivano all'atrio di destra. Tra vari peptidi natriuretici atriali, è stato scelto il BNP, perché più specifico e sensibile per lo scompenso cardiaco. Questi sono i valori cut-off del nostro laboratorio di Cattinara:
  - BNP < 100 ng/L improbabile la diagnosi di scompenso
  - BNP > 500 ng/L molto probabile
  - il margine di incertezza è ampio per i valori tra 100-500 ng/L.
  
- **Elettrocardiografia:** se l'ECG è normale è improbabile che il paziente abbia uno scompenso in quanto le cause (ipertensione o cardiopatia ischemica) e le conseguenze (dilatazione, ipertrofia) provocano alterazioni ben precise all'ECG. Nel caso clinico precedente vediamo un difetto di conduzione intraventricolare dovuto sia alla necrosi miocardica progressa sia al rimodellamento successivo. La fibrillazione atriale causata dalla dilatazione atriale sinistra da insufficienza mitralica.

- **Rx del torace:** vedi descrizione precedente
- **Ecocardiografia:** risulta fondamentale poiché ci permette di evidenziare la disfunzione sistolica e quella diastolica classificando le persone con scompenso nelle due categorie a frazione di eiezione ridotta o conservata.
- **Creatininemia:** l'insufficienza renale acuta (AKI) o cronica (CKD) si associano spesso allo scompenso acuto o cronico (sindromi cardio-renali).
  - Una ridotta gittata cardiaca riduce il volume circolante efficace malgrado ipovolemia e congestione polmonare e periferica. La riduzione del volume circolante efficace determina ridotta perfusione glomerulare, aumento della creatinine e AKI prerenale.
  - Al contrario, è possibile che un eccesso di furosemide possa ridurre il volume circolante efficace con aumento della creatinina e AKI prerenale.
  - Può essere difficile distinguere le due situazioni e decidere l'atteggiamento terapeutico: nel primo caso: aumento della terapia diuretica; nel secondo caso: riduzione della terapia diuretica.
  - In caso di insufficienza renale la dose di furosemide deve essere aumentata.
- **TSH e ormoni tiroidei:** l'ipertiroidismo peggiora il compenso cardiocircolatorio
- **Emocromo:** l'anemia peggiora il compenso cardiocircolatorio. Potrebbe rendersi necessaria una trasfusione di emazie concentrate. Nell'anemia cronica in assenza di alterazioni cardiocircolatorie (scompenso cardiaco e/o cardiopatia ischemica) è indicata la trasfusione solo per valori di emoglobina inferiori a 7 g/dL. Se un paziente ha un apparato cardiovascolare compromesso il cut off è più alto. In caso di scompenso cardiaco non stabilizzato e anemia può essere necessaria la trasfusione per valori di emoglobina inferiori a 10 g/dL.
  - Bisogna fare attenzione perché a volte una trasfusione rapida può peggiorare il compenso cardiocircolatorio per *sovraccarico di volume*. E' necessario trasfondere lentamente (ma non troppo lentamente per non lasciare deteriorare la sacca a temperatura ambiente) e far seguire la trasfusione di sangue dalla somministrazione di furosemide.
- **Ionemia:** ipocaliemia in caso di eccesso di furosemide; ipercaliemica causata da spironolattone, ACE-inibitori, sartani, insufficienza renale; iponatriemia da diluizione con espansione volemica tipica dello scompenso cardiaco dovuta a ridotta eliminazione di acqua libera da aumentata secrezione non-osmotica di ADK



## Rx torace

È uno degli strumenti più importanti, presenta alcuni caratteri fondamentali che sono riassunti nell'immagine.

Per cercare di rendere memorizzabili tutti questi criteri sono stati contrassegnati con 6 asterischi.

- **Congestione di vasi polmonari:** ili più ricchi con redistribuzione apicale del piccolo circolo (nei campi polmonari superiori i vasi che dipartono dall'ilo sono disposti verticalmente)
- **Edema alveolare:** opacità cotonose-confluenti peri-ilari. Diventano estese e confluenti nell'edema polmonare acuto
- **Edema interstiziale:** opacità interstiziali periferiche soprattutto basali lineari e reticolari. Le opacità lineari basali vengono definite linee B di Kerley.
- **Cardiomegalia:** indice cardio-toracico  $>50\%$  (diametro massimo cardiaco rapportato al diametro massimo toracico).
- **Versamento pleurico:** spesso bilaterale con oblitterazione dei seni costo-frenici

**The CXR in left ventricular failure**

**ABCDE**

**Mild congestive heart failure.** Note the **Kerley B lines** (black arrow) and **perivascular cuffing** (yellow arrow) as well as the **pulmonary vascular congestion** (red arrow).

**Pulmonary edema.** Note **indistinct vasculature**, **perihilar opacities**, and **peripheral interstitial reticular opacities**. Although this is an anteroposterior film making cardiac size more difficult to assess, the cardiac silhouette still appears enlarged.

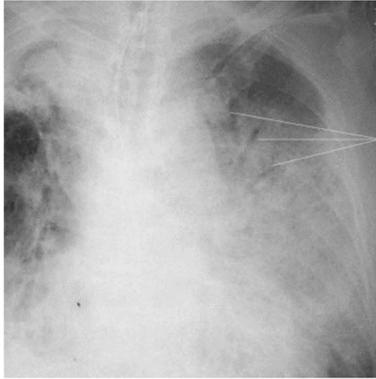
**Normal**      **Kerley B**

Rx torace in corso di edema polmonare acuto. Evidenza di dimensioni cardiache aumentate. Redistribuzione del flusso vascolare verso l'alto (cerchio). Presenza di versamento pleurico bilaterale

Rx TORACE NELLO SCOMPENSO CRDIACO  
ESEMPI



**Peribronchovascular cuffing** (arrow) occurs when **interstitial fluid accumulates around a bronchus**. Peribronchovascular cuffing is present if the bronchial wall is thicker than the tracing of a well-sharpened pencil



**Air bronchograms**

Air bronchograms refer to a finding typically seen on chest X-rays (however they may be seen in other studies like a chest CT) where **air in the bronchus of the patient can be clearly visualized due to surrounding disease**. Air bronchograms are a sign of airspace disease within the lung, and can be seen in the context of hazy opacities. It is the presence of fluid or soft tissues in the air that normally sounds the bronchus that makes the bronchus become visible. Many different things can fill this airspace (fluid, blood, exudate, etc) and produce the presence of air bronchograms.

Rx TORACE NELLO SCOMPENSO CRDIACO  
ESEMPI

# HEART FAILURE

## DEFINITION

Heart Failure is a **clinical syndrome** characterized by **typical symptoms** (e.g. breathlessness, ankle swelling and fatigue) that may be accompanied by **signs** (e.g. elevated jugular venous pressure, pulmonary crackles and peripheral oedema) caused by a **structural and/or functional cardiac abnormality**, resulting in a **reduced cardiac output** and/or **elevated intracardiac pressures** at rest or during stress.

*2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure  
European Heart Journal (2016) 37, 2129–2200*

## DEFINIZIONE DI SCOMPENSO CARDIACO

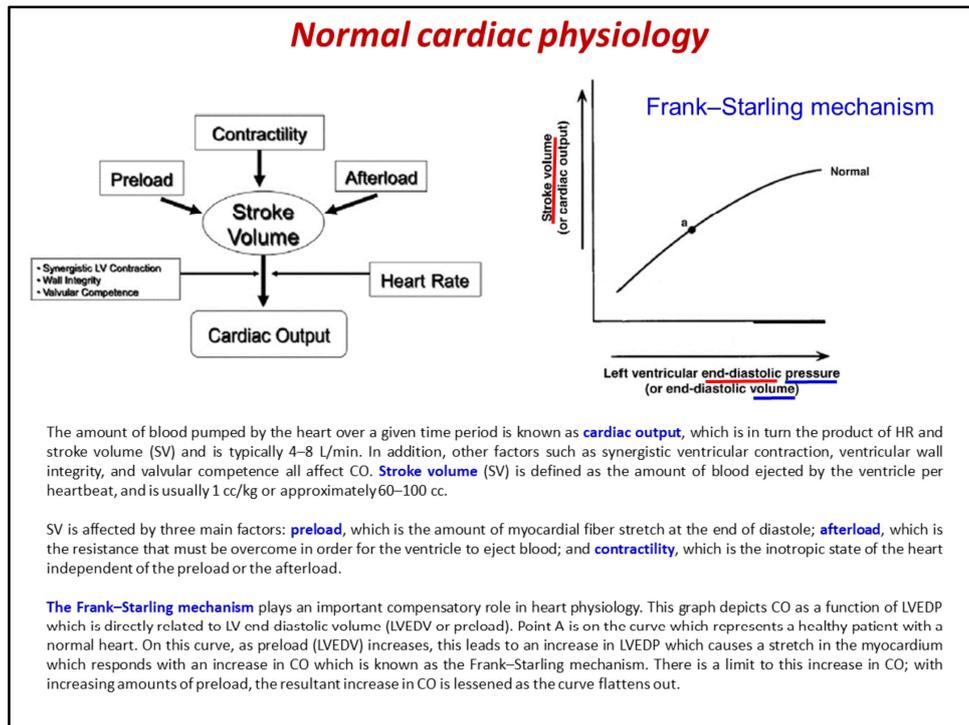
sindrome clinica caratterizzata da: →sintomi (dispnea e astenia) e segni (turgore giugulare, crepitii polmonari, edemi declivi) tipici, →causati da alterazioni strutturali e/o funzionali del miocardio, →che determinano ridotta gittata cardiaca (ipoperfusione periferica) e/o aumentata pressione a livello delle camere cardiache (congestione polmonare per aumento della pressione a livello delle camere cardiache sinistre; congestione periferica [turgore giugulare, epatomegalia, edemi periferici] per aumento della pressione nelle camere cardache destre).

Consiglio di seguire questo schema fisiopatologico quando visitate un paziente con sospetto scompenso cardiaco:

Segni di ipoperfusione periferica

Segni di congestione polmonare

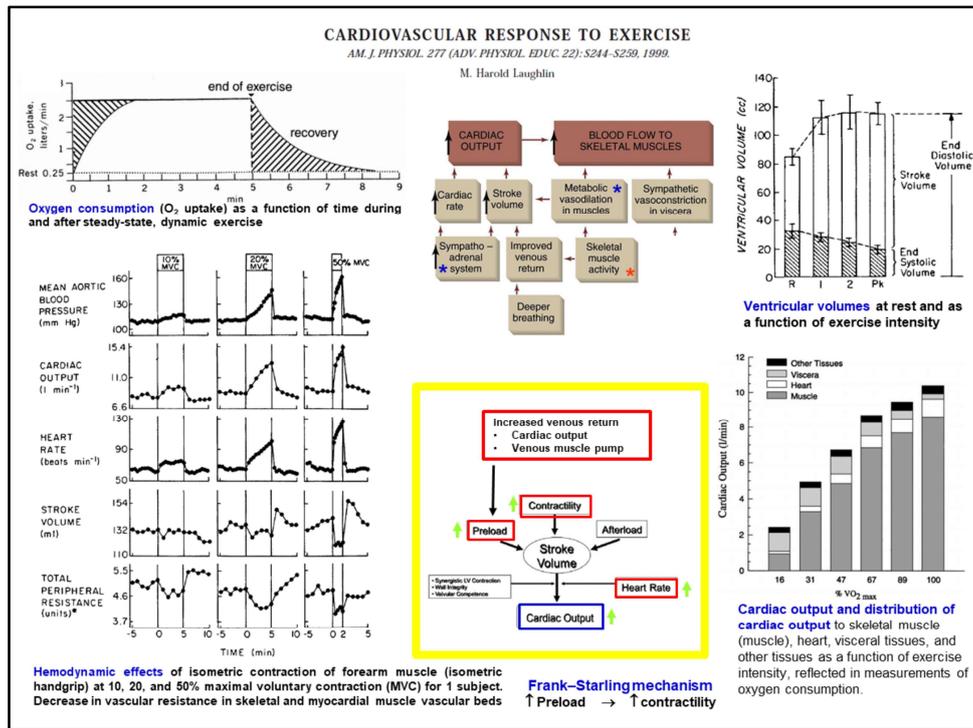
Segni di congestione periferica



Un breve ripasso di fisiologia cardiovascolare

La **gittata cardiaca** (cardiac output) rappresenta la quantità di sangue pompato dal ventricolo sinistro in aorta nell'unità di tempo, tipicamente è di 4-8 L/min. La gittata cardiaca è il prodotto tra **frequenza cardiaca** e **gittata sistolica** (stroke volume). Lo stroke volume è determinate da tre fattori: **precarico** (preload) riempimento telediastolico del ventricolo sinistro (grado di stiramento delle fibre miocardiche), **postcarico** (afterload) resistenza che il ventricolo sinistro incontra nella fase di eiezione sistolica (area valvolare aortica, resistenze periferiche), **contrattilità** efficienza contrattile delle fibre miocardiche (inotropismo).

Il **meccanismo di Frank–Starling** è fondamentale nella fisiologia cardiovascolare. Il grafico mostra come la gittata sistolica aumenta proporzionalmente al volume telediastolico (precarico) e quindi al grado di stiramento delle fibre miocardiche. L'aumento della gittata sistolica è proporzionale al volume telediastolico fino ad un certo punto. Quando l'aumento del volume telediastolico è eccessivo la curva diventa piatta.



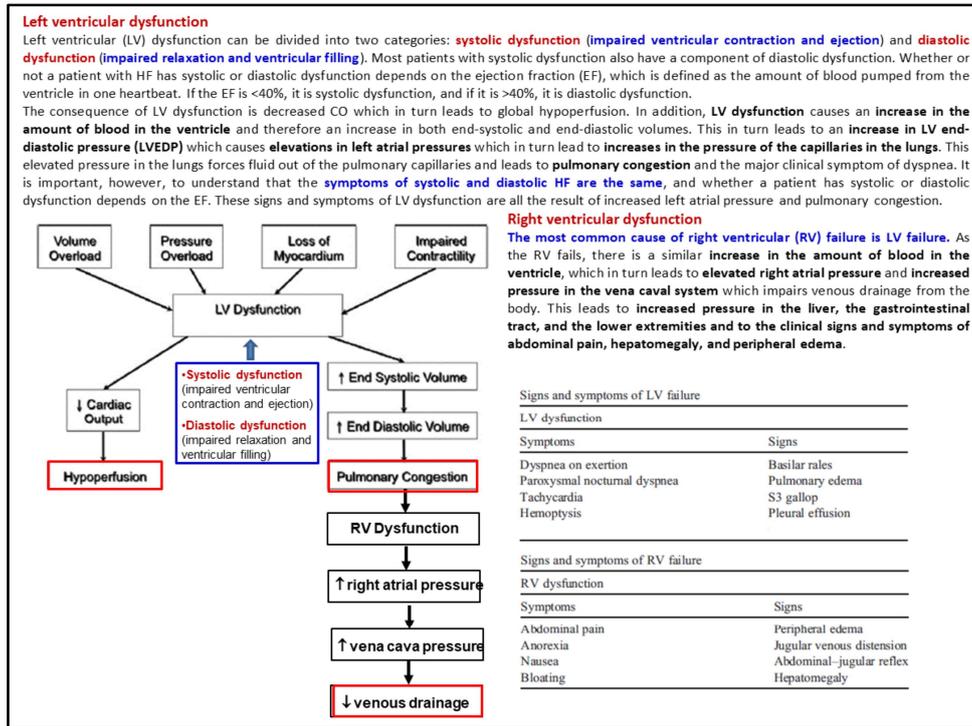
## ADATTAMENTO CARDIOVASCOLARE NELL'ESERCIZIO FISICO - ATTIVAZIONE ADRENERGICA E MECCANISMO DI STARLING

Riusciamo a capire l'importanza della legge di Starling, quando pensiamo alla risposta cardiovascolare all'esercizio.

Durante esercizio fisico si verificano adattamenti cardiovascolari e respiratori largamente dovuti all'attivazione del sistema adrenergico (vedi grafici a sinistra): aumento del consumo di  $O_2$ , aumento della pressione arteriosa, aumento della gittata cardiaca, tachicardia, aumentata gittata sistolica, circolo ipercinetico e redistribuzione del sangue nei vari tessuti per differente adattamento delle resistenze periferiche nei vari distretti. Nella immagine (in basso a destra) vediamo la redistribuzione del sangue nei vari tessuti: muscolo, cuore, visceri. A riposo il muscolo è poco perfuso. Nell'esercizio intenso avviene un aumento importante della perfusione vascolare del muscolo scheletrico (grigio scuro) e un aumento importante della perfusione miocardica (bianca) per sostenere l'aumento della contrattilità e della frequenza. La perfusione viscerale si riduce. Il grafico in alto a sinistra mostra l'aumento del L'aumento della contrattilità miocardica durante esercizio fisico, oltre all'attività

adrenergica diretta, è soprattutto dovuta al meccanismo di Starling come si evince dal grafico in alto a destra. Ecocardiografie seriate a riposo e durante esercizio fisico dimostrano un importante aumento del volume telediastolico e quindi del ritorno venoso durante esercizio. Con questo meccanismo il ventricolo sinistro si dilata con stiramento delle fibre e, in base al meccanismo di Starling, viene aumentata la contrattilità e la gittata sistolica. I meccanismi di adattamento cardiovascolare all'esercizio fisico si basano sull'attivazione adrenergica e sul meccanismo di Starling.

Quindi fondamentalmente la gittata cardiaca aumenta durante esercizio fisico per aumento del precarico e della frequenza.



## FISIOPATOLOGIA DELLO SCOMPENSO CARDIACO IN RELAZIONE AI SINTOMI ED AI SEGNI CLINICI

### CAUSE DI DISFUNZIONE VENTRICOLARE SINISTRA

- Sovraccarico di volume-aumento del precarico: per es. stenosi e insufficienza mitralica e insufficienza aortica
- Sovraccarico pressorio sistemico-aumento del postcarico: per es. ipertensione arteriosa, stenosi aortica
- Perdita di tessuto miocardico funzionante: infarto del miocardio
- Ridotta contrattilità miocardica: per es. farmaci e tossici inotropi negativi, miocarditi.

### FISIOPATOLOGIA DELLA DISFUNZIONE VENTRICOLARE SINISTRA

La disfunzione ventricolare sinistra può presentare due aspetti fisiopatologici ben distinti:

- **Disfunzione sistolica** (ridotta contrattilità del ventricolo sinistro con riduzione della gittata sistolica)
- **Disfunzione diastolica** (ostacolato riempimento diastolico dovuto a rigidità e mancato rilassamento della parete ventricolare).

Generalmente sono presenti entrambe le componenti disfunzionali con prevalenza di una o dell'altra.

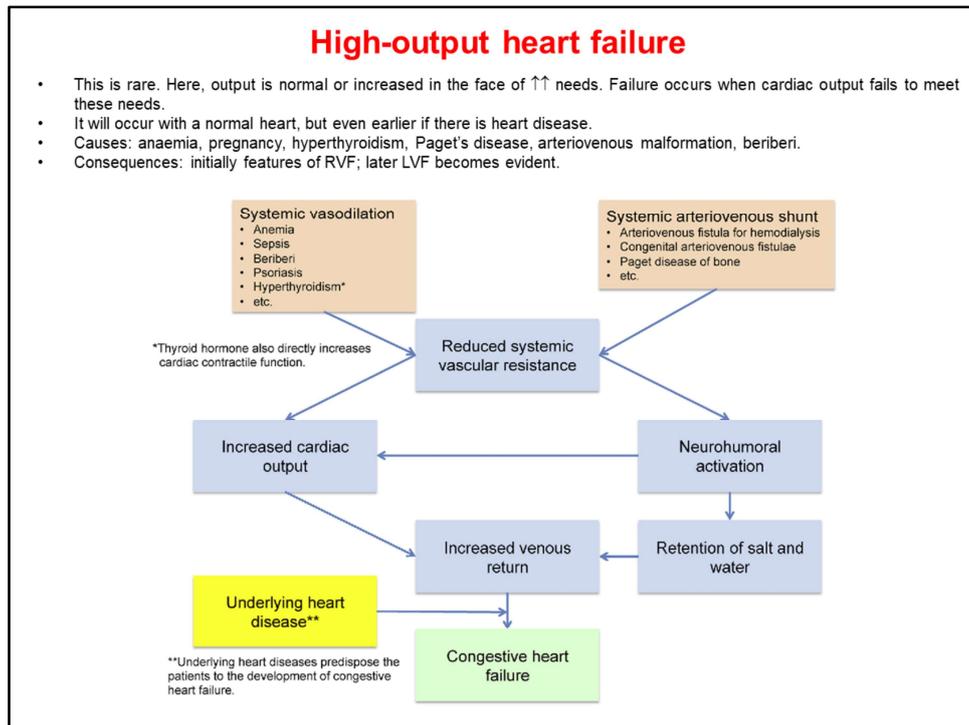
L'ecocardiogramma valuta con precisione entrambe le disfunzioni sistolica e diastolica:

- I pazienti che presentano clinicamente uno scompenso cardiaco e presentano una frazione di eiezione inferiore al 40% sono definiti come pazienti con **scompenso cardiaco a frazione di eiezione ridotta**.
- I pazienti che presentano clinicamente uno scompenso cardiaco e presentano all'ecocardiogramma una disfunzione diastolica e hanno una frazione di eiezione superiore al 40% sono definiti come pazienti con **scompenso cardiaco a frazione di eiezione conservata**.

CONSEGUENZE DELLA DISFUNZIONE VENTRICOLARE SINISTRA:

- **IPOPERFUSIONE PERIFERICA:** riduzione della perfusione dei tessuti periferici da ridotta gittata sistolica con conseguente vasocostrizione arteriolare (attivazione del sistema nervoso simpatico) e redistribuzione del circolo (preservato cuore e SNC, ridotta vascularizzazione cute, muscoli scheletrici, apparato gastrointestinale e rene con attivazione RAAS). Questo meccanismo determina una serie di segni e sintomi legati all'ipo-perfusione periferica: tachicardia, insufficienza renale, ipoperfusione cutanea (cute marezzata nello scompenso grave), astenia.
- **CONGESTIONE POLMONARE:** come conseguenza delle disfunzioni sistolica e/o diastolica si realizza un aumento del volume ematico tele-sistolico e tele-diastolico nel ventricolo sinistro con conseguente aumento della pressione tele-diastolica ventricolare sinistra che causa aumento della pressioni prima atriale, poi venosa e capillare polmonare. Questo aumento della pressione idrostatica capillare polmonare determina congestione polmonare, inizialmente interstiziale a successivamente alveolare, con possibilità di edema polmonare. Questo meccanismo determina la serie di segni e sintomi legati alla congestione polmonare: dispnea da sforzo, dispnea parossistica notturna, emottisi, edema polmonare, versamento pleurico.
- **DISFUNZIONE DEL VENTRICOLO DESTRO:** la congestione polmonare si ripercuote sul cuore destro con aumento delle pressioni del ventricolo, dell'atrio e del sistema cavale. Con questo meccanismo si realizza un ridotto drenaggio venoso del fegato, dell'apparato gastrointestinale e degli arti inferiori. Questo meccanismo determina la serie di segni e sintomi legati all'impegno del ventricolo destro: turgore giugulare e reflusso addomino-giugulare, epatomegalia, ascite, edemi periferici (fondamentale il contributo del sistema RAAS con iperaldosteronismo secondario e ritenzione di sodio) meteorismo, anoressia, nausea, dolore addominale. La disfunzione del ventricolo destro e le manifestazioni cliniche dello scompenso destro si possono sviluppare a causa di aumento delle resistenze e della pressione a livello del circolo polmonare: ipertensione polmonare idiopatica, malattie progressive fibrotiche polmonari (BPCO, Fibrosi polmonare idiopatica, pneumoconiosi, ecc.), ripetuti episodi di embolia

polmonare, ecc. Queste situazioni si definiscono come cuore polmonare.



#### SCOMPENSO CARDIACO AD ELEVATA GITTATA

Dovuto ad elevata richiesta di  $O_2$  nei tessuti periferici (ipertiroidismo, anemia), vasodilatazione arteriolare (sepsi, beri-beri) shunt artero-venosi (fistole A-V, malattia ossea di Paget).

La riduzione delle resistenze periferiche determina aumento della gittata cardiaca e attivazione neuro-ormonale (soprattutto RAAS, sistema adrenergico e ADH) con ritenzione di sodio e liquidi. Il conseguente aumento del ritorno venoso e del pre-carico può determinare scompenso cardiaco con manifestazioni prima da scompenso destro poi da scompenso sinistro soprattutto in soggetti con alterazioni cardiache preesistenti.

Beri-beri: deficit di Tiamina (vit. B1) necessaria per produzione di ATP da glucosio. Si osserva spesso nell'alcolista cronico nel quale si sovrappongono gli effetti tossici diretti dell'alcool sul miocardio. Oltre ai disturbi neurologici si può realizzare un importante diminuzione delle resistenze periferiche per deficit tissutale di energia con sviluppo di scompenso ad elevata gittata (beri-beri umido).

Malattia ossea di Paget: crescita anomala dell'osso con deformità e aumento di volume e aumentata vascolarizzazione con possibili shunt A-V.

**Heart failure** is a clinical syndrome that results when the heart is unable to provide sufficient blood flow to meet metabolic requirements or accommodate systemic venous return.

There are several **compensatory mechanisms** that occur as the failing heart attempts to maintain adequate function:

- increasing cardiac output via the **Frank–Starling mechanism**,
- maintaining tissue perfusion with augmented mean arterial pressure (increased heart rate, vasoconstriction, sodium and water reabsorption) through activation of **neurohormonal systems**.
- increasing ventricular volume and wall thickness through **ventricular remodeling**,

Although initially beneficial in the early stages of heart failure, all of these compensatory mechanisms eventually lead to a vicious cycle of worsening heart failure.

**Treatment strategies** have been developed based upon the understanding of these compensatory mechanisms.

- Medical therapy includes diuresis, suppression of the overactive neurohormonal systems, and augmentation of contractility.
- Surgical options include ventricular resynchronization therapy, surgical ventricular remodeling, ventricular assist device implantation, and heart transplantation.

**MECCANISMI DI COMPENSO NELLO SCOMPENSO CARDIACO → UTILI NELLE PRIME FASI → INNESCO DI UN CIRCOLO VIZIOSO CHE PEGGIORA IL DANNO MIOCARDICO**

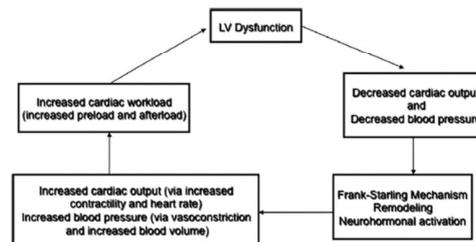
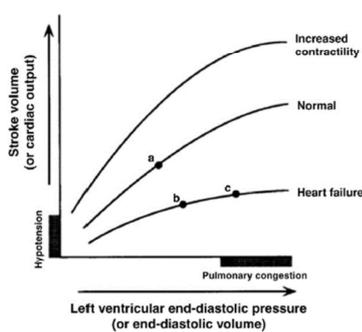
- MECCANISMO DI STARLING
- ADATTAMENTO NEURO-ORMONALE: ↑ Sistema simpatico; ↑ Sistema renina-angiotensina-aldosterone; ↑ Attivazione non-osmotica del rilascio di vasopressina
- RIMODELLAMENTO VENTRICOLARE: ipertrofia –dilatazione

### Frank-Starling mechanism

The Frank-Starling mechanism plays an important compensatory role in the early stages of HF. This graph depicts CO as a function of LVEDP which is directly related to LV end-diastolic volume (LVEDV or preload).

Point A is on the curve which represents a healthy patient with a normal heart. On this curve, as preload (LVEDV) increases, this leads to an increase in LVEDP which causes a stretch in the myocardium which responds with an increase in CO which is known as the Frank-Starling mechanism. There is a limit to this increase in CO; with increasing amounts of preload, the resultant increase in CO is lessened as the curve flattens out.

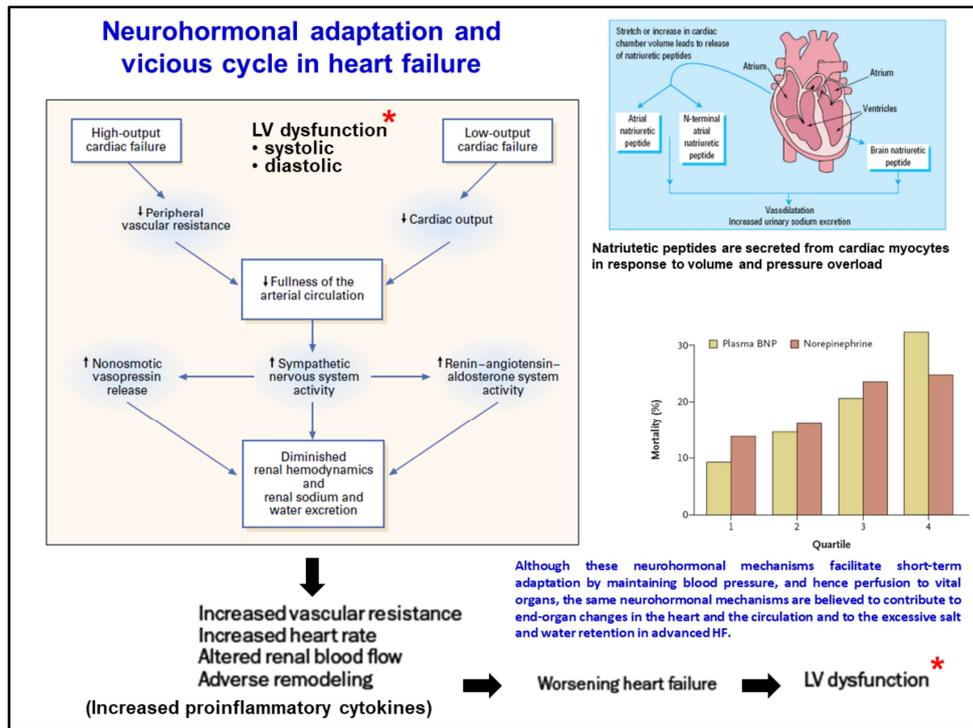
Points B and C are on another curve which represents a **patient with systolic dysfunction**. This curve is below that of the normal heart because the failing heart is unable to contract as it once did and, thus, SV falls and there is an increase in LVEDV (preload). Initially, at **point B**, which is on the ascending portion of the curve, this increase in preload leads to a compensatory increase in CO, although there is less impact as a similar increase in preload would have on the normal heart. As this patient's HF increases as indicated by **point C**, SV only increases slightly for the increase in LVEDV. Eventually, this curve becomes flat and even downwards as the heart muscle decompensates and the compensatory mechanism is exhausted. At this point, increasing LVEDV and LVEDP lead to pulmonary congestion with a depressed CO.



### MECCANISMO DI STARLING NELLO SCOMPENSO CARDIACO

Queste sono le tipiche curve di Starling nel soggetto normale (*increased contractility*) e in quello con scompenso (*heart failure*).

Nello scompenso il cuore non risponde alla dilatazione in un modo adeguato, la curva resta piatta. Anche nel normale, questo fenomeno di aumento della contrattilità proporzionale all'aumento del volume telediastolico arriva fino a un certo limite, dopo di che questa curva da retta diventa piatta e se il cuore è molto dilatato non riesce più ad aumentare la contrattilità anche se aumenta il volume telediastolico. Questo fenomeno, presente anche nella persona sana, ovviamente è molto accentuato nel paziente con scompenso, che è già nella fase piatta della curva e se aumenta il volume telediastolico, non riesce ad aumentare la contrattilità. Ecco spiegato il motivo per cui il paziente con scompenso cardiaco è dispnoico in risposta all'esercizio: l'esercizio slatentizza e mette alla prova il meccanismo di compenso non riesce a compensare. Quindi questo è il primo meccanismo di compenso.



## ADATTAMENTO NEURO-ORMONALE NELLO SCOMPENSO CARDIACO

Considerare l'adattamento neuro-ormonale associato allo scompenso cardiaco è fondamentale per comprendere le basi fisiopatologiche della clinica e soprattutto della terapia.

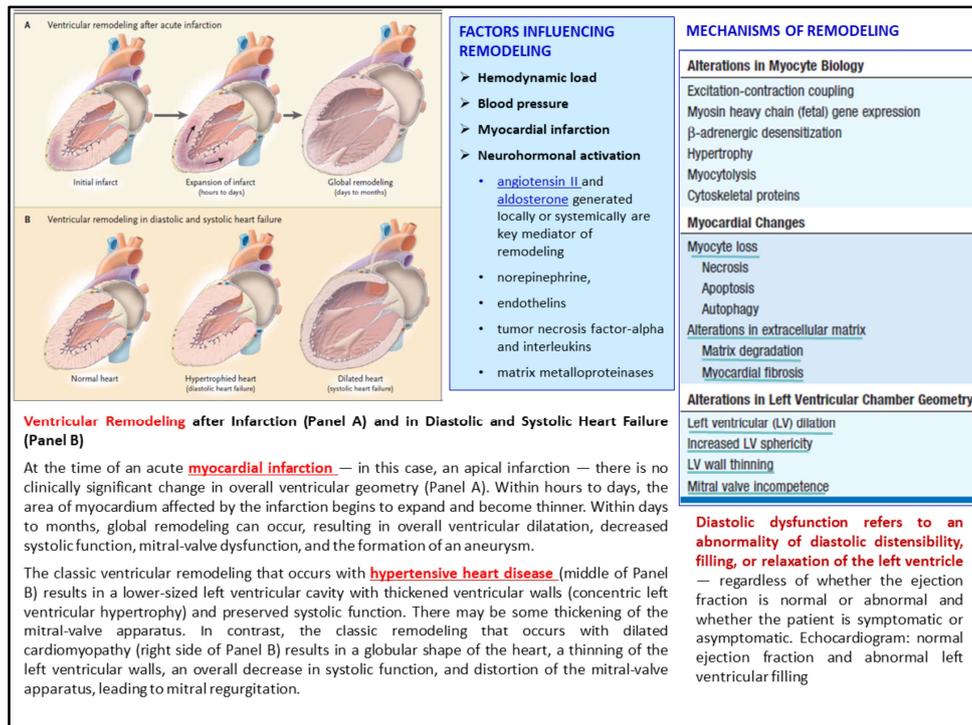
- **RAAS – Norepinefrina – ADH:** Il rene svolge un ruolo chiave nell'adattamento neuro-ormonale. Nello scompenso si realizza uno stato di ridotto volume circolante arterioso effettivo (anche in presenza di ipervolemia nel versante venoso) per ridotta gittata cardiaca o diminuzione delle resistenze periferiche (nel caso di scompenso ad alta gittata) questa condizione attiva una serie di barocettori soprattutto localizzati nell'apparato iuxtaglomerulare che percepiscono il volume effettivo e la pressione di perfusione a livello dell'arteriola afferente glomerulare. L'attivazione di questi barocettori determina la sintesi di renina da parte delle cellule iuxtaglomerulari con attivazione del sistema RAAS, attivazione del sistema adrenergico e sintesi non-osmotica di ADH (normalmente l'ormone antidiuretico è prodotto in risposta all'aumento dell'osmolarità al fine di contrarre la diuresi agendo a livello del tubulo collettore). Queste modifiche sono finalizzate ad aumentare il riassorbimento tubulare di sodio (aldosterone), aumentare il riassorbimento di acqua da parte del tubulo collettore (ADH), aumentare le resistenze

periferiche (angiotensina II e noradrenalina), aumentare la frequenza e la contrattilità cardiaca (noradrenalina), determinare rimodellamento delle pareti ventricolari (angiotensina II, noradrenalina e altri mediatori. Questi adattamenti emodinamici inizialmente contribuiscono a mantenere la gittata cardiaca e la pressione di perfusione tissutale, con il tempo peggiorano la funzione miocardica per l'aumento del post-carico (per vaso costrizione arteriolare da angiotensina II e noradrenalina) e del pre-carico (espansione volemica per ritenzione di sodio e acqua da aldosterone e ADH), per l'aumento del lavoro cardiaco e consumo di ossigeno (noradrenalina), per gli effetti negativi del rimodellamento (ipertrofia e dilatazione). L'adattamento neuro-ormonale, inizialmente utile, determina con il tempo peggioramento della funzione del ventricolo sinistro innescando un «circolo vizioso» che influisce negativamente sulla prognosi. Molti farmaci introdotti negli ultimi anni (ACE.inibitori, sartani, beta-bloccanti, inibitore della neprilisina) hanno la capacità di modificare la storia naturale della malattia in base alla loro capacità di interferire con l'adattamento neuro-ormonale e di interrompere il «circolo vizioso» che caratterizza la storia naturale dello scompenso.

Altri ormoni e mediatori partecipano all'adattamento bio-umorale nello scompenso.

- **Peptidi natriuretici:** l'espansione volemica e l'aumento di volume ematico nelle camere cardiache e nelle vene centrali determina la secrezione di una serie di peptidi natriuretici dalle miocellule cardiache (ANP, BNP, ecc.) che favoriscono l'eliminazione renale di sodio.
- **Peptidi vasoattivi endoteliali:** prodotti dall'endotelio vascolare, agiscono localmente promuovendo vasodilatazione (ossido nitrico, bradichinina, pro-adrenomedullina, ecc.) o vasocostrizione (endotelina I).
- **Citochine pro-infiammatorie:** vengono prodotte in risposta alle alterazioni emodinamiche e ormonali (angiotensina II e aldosterone sono pro-infiammatori). Riducono la contrattilità miocardica e promuovono rimodellamento. Lo scompenso cardiaco è una condizione di flogosi cronica di basso grado: aumento di basso grado ma persistente della PCR ad alta sensibilità.

La figura in basso a destra mostra come la prognosi dei pazienti con scompenso peggiora in modo proporzionale ai livelli circolanti di Norepinefrina e ANP.



## RIMODELLAMENTO CARDIACO NELLO SCOMPENSO CARDIACO

Il rimodellamento cardiaco si riferisce alle variazioni di dimensioni, forma e struttura delle camere cardiache (soprattutto ventricolo di sinistra) che consegue ad un evento patologico acuto (necrosi miocardica) o cronico (ipertensione arteriosa, valvulopatie, ecc.). I due prototipi dono l'ipertrofia e la dilatazione del ventricolo sinistro. Infarto del miocardio ed ipertensione arteriosa sono le cause più frequenti di scompenso cardiaco.

**Remodeling conseguente a necrosi miocardica.** Nel caso di infarto l'area miocardica coinvolta rapidamente (giorni) si espande ed assottiglia coinvolgendo successivamente (mesi) tutto il ventricolo sinistro che si dilata in modo globale riducendo la contrattilità, determinando eventualmente insufficienza mitralica secondaria da dilatazione ed formazione di aneurisma parietale. La disfunzione sistolica determina scompenso a frazione di eiezione ridotta.

**Remodeling conseguente ad ipertensione arteriosa.** L'aumento cronico del post-carico determina ipertrofia concentrica del ventricolo sinistro. Ne consegue riduzione del volume della camera cardiaca e progressivo irrigidimento e ridotta distensibilità della parete con ostacolo al riempimento ventricolare diastolico. La disfunzione diastolica determina scompenso a frazione di eiezione conservata.

Con il tempo il ventricolo sinistro con pareti ipertrofiche si può dilatare progressivamente assumendo una forma globulare con assottigliamento delle pareti e dilatazione con insufficienza della valvola mitrale. La funzione contrattile peggiora con riduzione della frazione di eiezione.

**Fattori che determinano remodeling:** meccanici (aumento pre- e post-carico, area necrotica miocardica), bioumorali sistemici e locali (angiotensina II, aldosterone, endoteline, citochine proinfiammatorie, metalloproteasi, ecc.)

<p><b>Causes of heart failure</b></p> <p><i>Coronary artery disease</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Myocardial infarction</li> <li>• Ischaemia</li> </ul> <p><i>Hypertension</i></p> <p><i>Cardiomyopathy</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dilated (congestive)</li> <li>• Hypertrophic/obstructive</li> <li>• Restrictive—for example, amyloidosis, sarcoidosis, haemochromatosis</li> <li>• Obliterative</li> </ul> <p><i>Valvular and congenital heart disease</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mitral valve disease</li> <li>• Aortic valve disease</li> <li>• Atrial septal defect, ventricular septal defect</li> </ul> <p><i>Arrhythmias</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tachycardia</li> <li>• Bradycardia (complete heart block, the sick sinus syndrome)</li> <li>• Loss of atrial transport—for example, atrial fibrillation</li> </ul> <p><i>Alcohol and drugs</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alcohol</li> <li>• Cardiac depressant drugs (<math>\beta</math> blockers, calcium antagonists)</li> </ul> <p><i>"High output" failure</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anaemia, thyrotoxicosis, arteriovenous fistulae, Paget's disease</li> </ul> <p><i>Pericardial disease</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Constrictive pericarditis</li> <li>• Pericardial effusion</li> </ul> <p><i>Primary right heart failure</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pulmonary hypertension—for example, pulmonary embolism, cor pulmonale</li> <li>• Tricuspid incompetence</li> </ul>	<p><b>Causes of dilated cardiomyopathy</b></p> <p><i>Familial</i></p> <p><i>Infections</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Viral (coxsackie B, cytomegalovirus, HIV)</li> <li>• Rickettsia</li> <li>• Bacteria (diphtheria)</li> <li>• Mycobacteria</li> <li>• Fungus</li> <li>• Parasites (Chagas' disease, toxoplasmosis)</li> <li>• Alcohol</li> <li>• Cardiotoxic drugs (adriamycin, doxorubicin, zidovudine)</li> <li>• Cocaine</li> <li>• Metals (cobalt, mercury, lead)</li> <li>• Nutritional disease (beriberi, kwashiorkor, pellagra)</li> <li>• Endocrine disease (myxoedema, thyrotoxicosis, acromegaly, phaeochromocytoma)</li> </ul> <p><i>Pregnancy</i></p> <p><i>Collagen disease</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Connective tissue diseases (systemic lupus erythematosus, scleroderma, polyarteritis nodosa)</li> </ul> <p><i>Neuromuscular</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Duchenne muscular dystrophy, myotonic dystrophy</li> </ul> <p><i>Idiopathic</i></p>
--	--

Table 2-2 • SELECTED CAUSES OF CONGESTIVE HEART FAILURE
<p><b>Myocardial Injury, or Other Chemotherapeutic Agents</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Adriamycin</li> <li>• Alcohol use</li> <li>• Cocaine</li> <li>• Ischemic cardiomyopathy (atherosclerotic coronary artery disease)</li> <li>• Rheumatic fever</li> <li>• Viral myocarditis</li> </ul>
<p><b>Chronic Pressure Overload</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aortic stenosis</li> <li>• Hypertension</li> </ul>
<p><b>Chronic Volume Overload</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mitral regurgitation</li> </ul>
<p><b>Infiltrative Diseases</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Amyloidosis</li> <li>• Hemochromatosis</li> </ul>
<p><b>Chronic Tachyarrhythmia or Bradyarrhythmia</b></p>

## MECCANISMI DI DISFUNZIONE VENTRICOLARE

- Sovraccarico di volume-aumento del precarico: per es. stenosi e insufficienza mitralica e insufficienza aortica, difetti dei setti interatriale ed interventricolare.
- Sovraccarico pressorio sistemico-aumento del postcarico: per es. ipertensione arteriosa, stenosi aortica
- Perdita di tessuto miocardico funzionante: infarto del miocardio
- Ridotta contrattilità miocardica: per es. farmaci e tossici inotropi negativi, miocarditi.

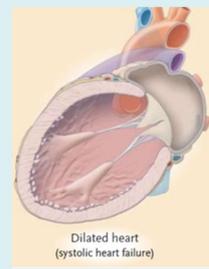
## CAUSE DI SCOMPENSO CARDIACO

Le cause più frequenti di scompenso cardiaco sono l'infarto miocardico e l'ipertensione arteriosa.

- Infarto del miocardio
- Ipertensione arteriosa
- Cardiomiopatie: dilatativa, ipertrofica, restrittiva
- Valvulopatie: soprattutto mitralica ed aortica
- Aritmie: tachicardie e tachiaritmie (per es. fibrillazione atriale ad elevata risposta ventricolare); bradicardie e bradiaritmie

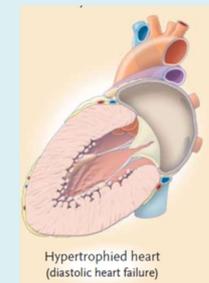
- Tossici, chemioterapici e farmaci inotropi negativi: alcool, cocaina, adriamicina, beta-bloccanti, calcio antagonisti non diidropiridici (soprattutto verapamile).
- Infezioni: miocarditi virali, febbre reumatica, malattia di Chagas.
- Malattie del connettivo e vasculiti: artrite reumatoide, lupus eritematoso sistemico, poliarterite nodosa.
- Malattie endocrine: mixedema, ipertiroidismo, feocromocitoma.
- Malattie infiltrative: amiloidosi, emocromatosi.
- Scopenso cardiaco ad alta gittata: anemia, ipertiroidismo, fistole artero-venose, malattia di Paget
- Malattie del pericardio: pericardite costrittiva, versamento pericardico
- Scopenso destro primario: ipertensione polmonare, embolia polmonare, cuore polmonare, insufficienza tricuspide

A 74-year-old man with a history of **hypertension** and **myocardial infarction** that occurred 5 years previously presents with **breathlessness on exertion**. His current medications include a statin and aspirin. On examination, his pulse is 76 beats per minute and regular, and his blood pressure is 121/74 mm Hg. There is **jugular venous distention, lateral displacement of the apex beat, and edema in his lower limbs**. The lung examination is normal. An echocardiogram shows **left ventricular dilatation**, globally reduced contractility, and an **ejection fraction of 33%**.  
How should his case be managed?



N Engl J Med 2010;362:228-38.

A 78-year-old woman with a history of **hypertension** is admitted to the hospital with congestive heart failure. Physical examination reveals a blood pressure of 180/90 mm Hg, **increased jugular venous pressure, peripheral edema, and pulmonary rales**. A chest radiograph shows **pulmonary edema** and mild cardiomegaly. An echocardiogram shows **increased thickness of the left ventricular wall**, a left ventricular cavity of normal size, left atrial enlargement, and a left ventricular **ejection fraction of 70%**. The left ventricular Doppler filling pattern is abnormal and consistent with an elevated pulmonary-capillary wedge pressure.  
How should this patient be treated?



N Engl J Med 2004;351:1097-105.

### CASI CLINICI (tratti dal NEJM)

1. Uomo di 74 anni con storia di ipertensione ed infarto del miocardio risalente a 5 anni prima. Si presenta con dispnea da sforzo, giugulare distesa, itto della punta spostato a sinistra, edema degli arti inferiori. Alla radiografia del torace si evidenzia una dilatazione del ventricolo sinistro. All'ecocardiografia, la frazione di eiezione risulta pari al 33%. Il paziente mostra una disfunzione sistolica: Il ventricolo sinistro dilatato con parete assottigliata presenta una ridotta capacità contrattile determinando una riduzione della gittata cardiaca. Questo paziente è classificato come affetto da **scompenso cardiaco a frazione di eiezione ridotta** in base alla presenza clinica di scompenso e ad una **frazione di eiezione <40%** all'ecocardiogramma.
- Come dev'essere curata questa persona? In primis è necessario somministrare furosemide per ridurre la congestione polmonare e periferica. Successivamente, inquadrato questo paziente come affetti da scompenso cardiaco a ridotta frazione di eiezione, devono essere introdotti i farmaci che interferiscono con l'attivazione dei sistemi di compenso neuro ormonali che hanno dimostrato nei trial clinici e nelle meta-analisi la capacità di rallentare la progressione dello scompenso cardiaco a frazione di eiezione ridotta: **ACE-**

**inibitori o sartani,  $\beta$ -bloccanti, spironolattone e inibitore della neprilisin.** In questo caso, non c'è dubbio: il paziente deve essere trattato con questi farmaci, inserendoli quando possibile tenendo conto delle comorbidità (per es. CKD) e degli effetti indesiderati.

2. Uomo di 78 anni con storia di ipertensione da 20-30 anni. Viene ricoverato per insufficienza cardiaca: la sua pressione all'ingresso è di 180/90 mmHg, mostra turgore giugulare, ha un edema periferico e rantoli crepitanti bibasali. Viene eseguita una radiografia, da cui emerge un edema alveolare: la diagnosi è di edema polmonare acuto con una lieve cardiomegalia. All'ecocardiografia, viene evidenziato un aumentato spessore del ventricolo sinistro, con una frazione di eiezione normale del 70%. Sintomi e segni di questi due pazienti sono sovrapponibili. All'esame obiettivo si può fare diagnosi di scompenso cardiaco, ma non si possono differenziare le due situazioni. Questo secondo paziente, in base all'ecocardiogramma, presenta una disfunzione diastolica caratterizzata da ispessimento/rigidità della parete ventricolare, ridotti rilasciamento e riempimento diastolico del ventricolo sinistro e aumento delle pressioni ventricolare, atriale e venosa polmonare in diastole. Questo paziente è classificato come affetto da **scompenso cardiaco a frazione di eiezione mantenuta** in base alla presenza clinica di scompenso e una **frazione di eiezione >50%** all'ecocardiogramma.
- Come dev'essere curata questa persona? In primis è necessario somministrare furosemide per ridurre la congestione polmonare e periferica e farmaci per controllare la pressione arteriosa. Non è provato che i farmaci che interferiscono con l'attivazione dei sistemi di compenso neuro ormonali rallentino la progressione dello scompenso cardiaco a frazione di eiezione conservata. Beta-bloccanti e nitrati non sono indicati. Questi ultimi riducendo il precarico e determinerebbero un'ulteriore riduzione del riempimento diastolico ventricolare. Sono stati dimostrati efficaci il controllo pressorio e programmi di riabilitazione fisica.

- **Systolic failure:** Inability of the dilated ventricle to contract normally, resulting in ↓ cardiac output. Ejection fraction (EF) is <40%. Causes: IHD, MI, cardiomyopathy.
- **Diastolic failure:** Inability of the ventricle to relax and fill normally, causing ↑filling pressures. Typically EF is >50%, this is termed HFpEF (heart failure with preserved EF). Causes: ventricular hypertrophy, constrictive pericarditis, tamponade, restrictive cardiomyopathy, obesity.
- **NB:** systolic and diastolic failure pathophysiology often coexists.

**Major abnormalities in LV diastolic function:**

- Slowed, delayed, and incomplete myocardial relaxation
- Impaired rate and extent of LV filling
- Shift of filling from early to late diastole
- Increased dependence on LV filling from atrial contraction
- Decreased early diastolic suction/recoil
- Increased LA pressure during the early filling
- Increased passive stiffness and decreased distensibility of the LV
- Reduced ability to augment relaxation during exercise
- Limited ability to utilize the Frank-Starling mechanism during exercise
- Increased diastolic LV, LA, pulmonary venous pressure at rest and/or during exercise

	Systolic heart failure	Diastolic heart failure
Pathophysiology	Impaired myocardial contractility Dilated heart	Impaired relaxation and filling Hypertrophied heart
Ejection Fraction	Reduced	Normal
Signs and Symptoms	Similar	
Mortality and Morbidity	No significant difference	
BNP/NT-proBNP Levels	More elevated	Less elevated
Patient Characteristics	Prior myocardial infarction	Older Woman Obesity Hypertensive Atrial fibrillation
Evidence Supported Treatment	Well	Poor

**Disfunzione sistolica:** ventricolo sinistro dilatato con parete assottigliata presenta una ridotta capacità contrattile determinando una riduzione della gittata cardiaca con frazione di eiezione <40. Cause di disfunzione sistolica: cardiopatia ischemica, infarto del miocardio, cardiomiopatia dilatativa.

**Disfunzione diastolica:** caratterizzata da ispessimento/rigidità della parete ventricolare sinistra, ridotti rilasciamento e riempimento diastolico, aumento delle pressioni ventricolare, atriale e venosa polmonare in diastole. Se non si sovrappone disfunzione sistolica la frazione di eiezione è tipicamente normale >50%. Cause di disfunzione diastolica; ipertrofia del ventricolo sinistro (ipertensione arteriosa), pericardite costrittiva e tamponamento, cardiomiopatia ipertrofica e restrittiva, obesità.

**Spesso disfunzioni sistolica e diastolica coesistono.**

In basso a destra, rappresentazione schematica delle differenze tra disfunzione sistolica e diastolica. Si sottolinea come il quadro sintomatologico e obiettivo sia simile. Simile la prognosi. L'attivazione dei peptidi natriuretici sia più evidente nella disfunzione sistolica per maggior dilatazione delle camere cardiache. Il paradigma della disfunzione sistolica è il pregresso infarto del miocardio mentre quello della disfunzione diastolica è l'ipertensione arteriosa. Fattori di rischio: obesità, invecchiamento e sesso femminile. Nella disfunzione diastolica il

riempimento ventricolare è maggiormente dipende dalla contrazione atriale, quindi la fibrillazione atriale è un importante fattore di progressione dello scompenso cardiaco con disfunzione diastolica. Numerose evidenze supportano l'uso dei farmaci che interferiscono con l'attivazione neuro-ormonale nella disfunzione sistolica. Scarse evidenze supportano la terapia farmacologica nello scompenso diastolico.

La tabella in basso a sinistra elenca in dettaglio le anomalie del ventricolo sinistro associate alla disfunzione diastolica. Queste alterazioni sono alla base dei criteri ecocardiografici per definire la disfunzione diastolica.

## Heart failure—basic concepts<sup>62, 63</sup>

**Definition** Cardiac output is inadequate for the body's requirements. Prognosis is poor with ~25–50% of patients dying within 5yrs of diagnosis.

**Prevalence** 1–3% of the general population; ~10% among elderly patients.<sup>64</sup>

**Patients with heart failure:**

≈50% **Heart Failure with a reduced Ejection Fraction (HFrEF)**  
(formerly *systolic failure*)

≈50% **Heart Failure with a preserved Ejection Fraction (HFpEF)**  
(formerly *diastolic failure*)

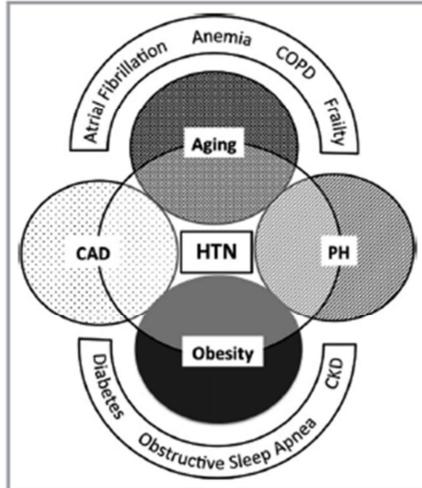
Diastolic dysfunction can occur alone as heart failure with a preserved ejection fraction, the majority of patients with significant diastolic dysfunction also have systolic dysfunction. As a result, it is preferable to characterize patients as having heart failure with a preserved ejection fraction or heart failure with a reduced ejection fraction rather than as having systolic or diastolic heart failure.

### EPIDEMIOLOGIA DELLO SCOMPENSO CARDIACO

- Elevata mortalità a 5 anni: circa 25-50%
- Prevalenza: 1-3% della popolazione generale, 10% delle persone anziane.
- In base all'ecocardiogramma i pazienti con scompenso vengono classificati come scompenso cardiaco con ridotta frazione di eiezione o scompenso cardiaco con conservata frazione di eiezione. La prevalenza delle due forme cliniche è di circa il 50%.

Le definizioni disfunzione sistolica e diastolica sono importanti per definire la fisiopatologia dello scompenso. In clinica però si usano le definizioni di ridotta o conservata frazione di eiezione.

Infatti, mentre una disfunzione diastolica isolata è sempre associata a conservata frazione di eiezione, una disfunzione diastolica associata a disfunzione sistolica (situazione più comune) presenta gradi variabili di riduzione della frazione di eiezione. Tipica l'evoluzione dell'ipertrofia ventricolare sinistra da ipertensione arteriosa che inizialmente si associa a disfunzione diastolica isolata con mantenimento della frazione di eiezione. Con il tempo la camera ventricolare sinistra si dilata ed inizia a presentarsi anche disfunzione sistolica con progressiva riduzione della frazione di eiezione.



**Figure.** Hypertension is the steadfast underpinning of heart failure with preserved ejection (HFpEF). Aging, obesity, pulmonary hypertension (PH), and coronary artery disease (CAD) affect HFpEF presentation and progression. Their presence defines 4 common phenotypes that share atrial fibrillation, anemia, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), frailty, diabetes, obstructive sleep apnea, and chronic kidney disease (CKD) as comorbid conditions. HTN indicates hypertension.

- **Hypertension** and **age** are major risk factors for HFpEF. Common **comorbid conditions**, **obesity**, **diabetes**, **obstructive sleep apnea**, **anemia**, and **renal impairment**, are associated with HFpEF.
- A novel paradigm in HFpEF associates comorbid conditions to an **inflammatory state** that increases myocardial fibrosis and LV stiffness promoting diastolic dysfunction.
- **Lowering neurohormonal activation has unexpectedly failed to improve clinical outcome** in large, placebo-controlled, randomized HFpEF trials. In contrast to the well-established effect of neurohormonal modulation on LV remodeling in HFrEF.
- Biomarkers: troponine T (?), NTproBNP (?)

- **Iperensione ed invecchiamento** sono I maggiori fattori di rischio per HFpEF. Le tipiche comorbidità che si associano a HFpEF sono **obesità, diabete, sindrome da apnea notturna, anemia e insufficienza renale cronica**.
- Oltre all'ipertensione che provoca ipertrofia ventricolare, agisce uno **stato infiammatorio** che determina fibrosi miocardica contribuendo alla rigidità della parete ventricolare. E' evidente che le comorbidià associate a HFpEF sono caratterizzate da ipertensione e flogosi sistemica cronica di basso grado.
- La presenza di **fibrillazione atriale** contribuisce alle alterazioni emodinamiche della disfunzione diastolica, venendo a mancare la contrazione atriale al riempimento diastolico.

## Heart failure—management<sup>62</sup>

### Treatment goals for patients with chronic heart failure:

1. relief of symptoms
2. preventing disease progression
3. reduction in mortality risk

**Acute heart failure** ►► This is a medical emergency (p812).

**Chronic heart failure** ► Stop smoking. Eat less salt. Optimize weight & nutrition.

- Treat the cause (eg if dysrhythmias; valve disease).
- Treat exacerbating factors (anaemia, thyroid disease, infection, tBP).
- Avoid exacerbating factors, eg NSAIDs (fluid retention) and verapamil (-ve inotrope).
- Drugs: the following are used:

### DISTINGUERE

- Scompensio cardiaco acuto: edema polmonare (emergenza medica)
- Scompensio cardiaco cronico

### OBIETTIVI DELLA TERAPIA DELLO SCOMPENSO CARDIACO CRONICO

- Miglioramento dei sintomi (diuretici, digossina, resincronizzazione cardiaca)
- Rallentamento della progressione della malattia e riduzione della mortalità:
  - beta-bloccanti, ACE-inibitori/sartani, spironolattone, sacubitril-valsartan nella HFrEF
  - Controllo di ipertensione comorbidità, programmi di riabilitazione fisica (esercizio) nella HFpEF

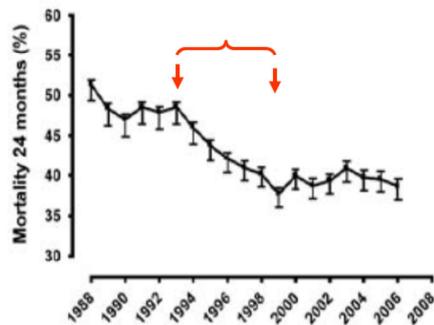


### Understanding changing patterns of survival and hospitalization for heart failure over two decades in New Zealand: utility of 'days alive and out of hospital' from epidemiological data

Cara A. Wasywich<sup>1\*</sup>, Greg D. Gamble<sup>2</sup>, Gillian A. Whalley<sup>1</sup>, and Robert N. Doughty<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Heart Lung Circulation, St. Anne's Hospital, Private Bag 9308, Auckland 1024, New Zealand and <sup>2</sup>Department of Medicine, The University of Auckland, Private Bag 10737, Auckland 1021, New Zealand

Riduzione del 20% della mortalità dopo ricovero ospedaliero per scompenso cardiaco in 6 anni (dal 1993 al 1999)



Lo scompenso cardiaco è una malattia che tradizionalmente ha **prognosi infausta**. Oggi la mortalità a 5 anni dopo la diagnosi è di circa il 25-50%.

E' evidente che l'introduzione dei farmaci modulatori dell'attivazione neuroormonale (ACE-inibitori/sartani, beta bloccanti, antialdosteronici) ha nettamente prolungato in modo additivo la sopravvivenza dei pazienti con HFrEF (non di quelli con HFpEF). Questo studio, che valuta globalmente la sopravvivenza dei pazienti con scompenso cardiaco, mostra come dal 1993 al 1999 (anni di diffusione della prescrizione di queste terapie) la mortalità si sia ridotta del 20%.

- Drugs: the following are used:

- 1 Diuretics:** Diuretics can reduce the risk of death and worsening heart failure.<sup>70</sup> Give loop diuretics to relieve symptoms, eg furosemide 40mg/24h PO or bumetanide 1-2mg/24h PO. Increase dose as necessary. SE: K<sup>+</sup>↓, renal impairment. Monitor U&E and add K<sup>+</sup>-sparing diuretic (eg spironolactone) if K<sup>+</sup> <3.2mmol/L, predisposition to arrhythmias, concurrent digoxin therapy (↓K<sup>+</sup> increases risk of digoxin toxicity), or pre-existing K<sup>+</sup>-losing conditions. If refractory oedema, consider adding a thiazide, eg metolazone 5-20mg/24h PO.
- 2 ACE-i:** Consider in all those with left ventricular systolic dysfunction; improves symptoms and prolongs life (see p108). If cough is a problem, an angiotensin receptor blocker (ARB) may be substituted (eg candesartan 4mg/d; max 32mg PO). SE: ↑K<sup>+</sup>.
- 3 β-blockers** (eg carvedilol) decrease mortality in heart failure.<sup>71</sup> These benefits appear to be additional to those of ACE-i in patients with heart failure due to LV dysfunction.<sup>72</sup> Initiate after diuretic and ACE-i. Use with caution: 'start low and go slow'; if in doubt seek specialist advice first (eg carvedilol 3.125mg/12h → 25-50mg/12h); wait ≥2weeks between each dose increment. Beta-blocker therapy in patients hospitalized with decompensated heart failure is associated with lower post-discharge mortality risk and improved treatment rates.<sup>73</sup>

Use of 1 of the 3 beta blockers proven to reduce mortality is recommended for all stable patients



Metoprolol  
Carvedilol  
Bisoprolol

## FARMACI UTILIZZATI NELLO SCOMPENSO CARDIACO (1)

### DIURETICI

In primis, devono essere utilizzati i diuretici dell'ansa come la **furosemide**. Diminuiscono il precarico stimolando la sodiuria e la diuresi attraverso inibizione del riassorbimento di sodio e cloro a livello del tratto ascendente dell'ansa di Henle del nefrone. Questi farmaci sono essenziali per ridurre i sintomi e i segni dovuti alla congestione polmonare (dispnea) e periferica (edemi). L'uso corretto dei diuretici riduce mortalità e progressione dell'insufficienza cardiaca. La dose iniziale di furosemide deve essere progressivamente aumentata in base alla risposta clinica monitorizzata in base ai segni e sintomi, peso corporeo e diuresi giornaliera. La dose di furosemide deve essere aumentata, anche in modo considerevole, in caso di insufficienza renale. L'effetto indesiderato più importante associato alla furosemide è l'ipopotassiemia. Valori <3.2 mmol/L sono associati ad aritmie soprattutto in caso di somministrazione di digossina. L'ipopotassiemia aumenta il rischio di tossicità da digossina. In caso di edemi refrattari alla furosemide è possibile associare un diuretico tiazidico come il metolazone che inibisce il riassorbimento del sodio a livello del tubulo contorto distale. L'utilizzo combinato di furosemide e metolazone è sinergico avendo

target diversi. .

Formulazioni farmaceutiche. Furosemide compresse 25 mg, fiale 20 mg. Riservate ai pazienti con insufficienza renale grave: compresse 250 mg o 500 mg; fiale 250 mg.

### **ACE-INIBITORI**

Inibiscono l'enzima di conversione riducendo la produzione di angiotensina II e aldosterone. L'azione degli ACE-inibitori è fondamentale per modulare l'attivazione inappropriata del RAAS riducendo il post-carico (vasodilatazione arteriolare da riduzione di angiotensina II) ed il pre-carico (riduzione dell'azione sodio-ritentiva dell'aldosterone) e rallentando il rimodellamento cardiaco mediato da angiotensina II e aldosterone. Numerose evidenze mostrano che gli ACE-inibitori rallentano la progressione dello scompenso cardiaco con ridotta frazione di eiezione. Hanno azione ipotensiva. E' necessario quindi iniziare con somministrazione di piccole dosi ed aumentando progressivamente fino alla dose massima tollerata. In ridotto effetto costrittore dell'angiotensina II sulla arteriola efferente glomerulare determina una riduzione della pressione intraglomerulare con azione cronica nefro-protettiva. In acuto si osserva un piccolo aumento della creatinemia (+0.2-0.3 mg/dL) generalmente non clinicamente rilevante in condizioni di stabilità della funzione renale (gli ACE-inibitori sono controindicati nell'insufficienza renale acuta). La tosse secca e stizzosa è un comune effetto collaterale degli ACE-inibitori. E' dovuta al fatto che questi farmaci oltre ad inibire l'enzima di conversione inibiscono anche l'enzima che degrada la bradichinina, peptide vasodilatatore responsabile della tosse in corso di terapia con ACE-inibitori.

### **SARTANI**

Inibiscono a livello dei recettori AT<sub>1</sub> l'azione dell'angiotensina II (ARB, angiotensin receptor blockers). Vengono utilizzati in alternativa agli ACE-inibitori soprattutto in caso dell'insorgenza di tosse secca. Condividono gli effetti degli ACE-inibitori. Infatti, numerose evidenze mostrano che i sartani rallentano la progressione dello scompenso cardiaco con ridotta frazione di eiezione in modo analogo agli ACE-inibitori.

### **BETA-BLOCCANTI**

Principalmente inibiscono gli effetti del sistema adrenergico sui recettori beta<sub>1</sub> cardiaci. Hanno azione cronotropa (frequenza cardiaca), dromotropa (conduzione atrio-ventricolare) ed inotropica (contrattilità miocardica) negativa con diminuzione del consumo miocardico di O<sub>2</sub>. I beta-bloccanti prolungano la sopravvivenza nei pazienti con scompenso cardiaco a ridotta frazione di eiezione con effetto additivo rispetto ad ACE-inibitori e sartani. Migliorano la sopravvivenza interrompendo l'azione negativa miocardica dell'attivazione del sistema adrenergico. Iniziare i beta-bloccanti nel **paziente stabilizzato**, dopo aver introdotto un ACE-inibitore. La somministrazione di beta-bloccanti deve iniziare con cautela per il loro effetto

acuto di riduzione della contrattilità miocardica, “start low and go slow” (*Oxford*). Le basse dosi iniziali devono essere incrementate raggiungendo con il tempo la massima dose tollerata. Nello scompenso cardiaco devono essere utilizzati i beta-bloccanti che hanno dimostrato effetti benefici nei trial clinici: metoprololo, carvedilolo e bisoprololo. Effetti collaterali: in primis, ridotta contrattilità miocardica con peggioramento acuto dello scompenso cardiaco; rallentamento dell’attività del nodo senoatriale con bradicardia o sincope; rallentamento della conduzione atrio-ventricolare con induzione di blocchi A-V e sincope; broncocostrizione che si evidenzia raramente nella pratica clinica.

**4 Spironolactone:** Spironolactone (25mg/24h PO) ↓mortality by 30% when added to conventional therapy.<sup>74</sup> Use in those still symptomatic despite optimal therapy as listed above. Spironolactone is K<sup>+</sup>-sparing, but there is little risk of significant hyperkalaemia, even when given with ACE-i.

**5 Digoxin** helps symptoms even in those with sinus rhythm,<sup>75</sup> and should be considered for patients with LV systolic dysfunction who have signs or symptoms of heart failure while receiving standard therapy, including ACE-i and β-blockers, or in patients with AF. Dose example: 125µg/24h PO if sinus rhythm. Monitor U&E; maintain K<sup>+</sup> at 4-5mmol/L. Digoxin levels: p766. Other inotropes are unhelpful in terms of outcome.

**6 Vasodilators:** The combination of hydralazine (SE: drug-induced lupus) and isosorbide dinitrate should be used if intolerant of ACE-i and ARBs as it reduces mortality. It also reduces mortality when added to standard therapy (including ACE-i) in Black patients with heart failure.<sup>76</sup>

**7 Ivabradine:** for use in patients with a heart rate > 75 bpm. May also be considered in patients with a contraindication to a beta-blocker or beta-blocker intolerance.

## FARMACI UTILIZZATI NELLO SCOMPENSO CARDIACO (2)

### **SPIRONOLATTONE**

Inibisce l'azione dell'aldosterone sul tubulo contorto distale di ritenzione di sodio ed eliminazione di potassio. Nello scompenso cardiaco l'attivazione inappropriata del RAAS porta ad un aumento del pool del sodio mediata dall'iperaldosteronemia. Questo meccanismo sodio-ritentivo combinato con l'aumento della pressione idrostatica capillare favorisce l'espansione del compartimento interstiziale la congestione polmonare e gli edemi periferici. L'utilizzo dello spironolattone a piccole dosi (25 mg/die) migliora la sopravvivenza dei pazienti con scompenso cardiaco con effetto additivo rispetto ad ACE-inibitori/sartani e beta-bloccanti. La dose di 25 mg/die di solito non causa iperpotassiemia, tipico effetto collaterale dello spironolattone. Lo spironolattone interagisce con l'insufficienza renale nell'aumentare i livelli di potassio. Da notare che la dose efficace di spironolattone nella cirrosi epatica è di 100-400 mg/die.

### **DIGOSSINA**

Ha azione inotropica positiva associata ad un effetto di rallentamento sulla conduzione atrio-ventricolare. Questa seconda azione viene sfruttata nella

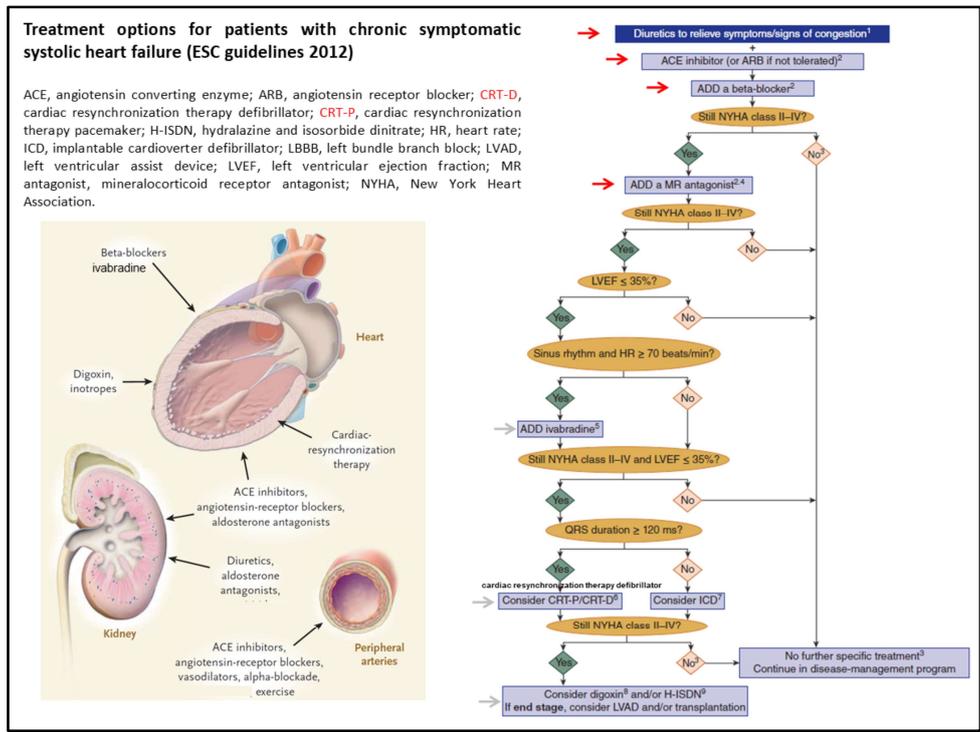
fibrillazione atriale ad elevata risposta ventricolare. Lo stesso effetto è condiviso con beta-bloccanti e calcio-antagonisti non-dihidropiridinici che, a differenza della digossina hanno effetto inotropo negativo. Teoricamente quindi la digitale è un farmaco ideale nello scompenso cardiaco. In realtà studi clinici hanno dimostrato che l'utilizzo della digossina nello scompenso cronico accelera la progressione della malattia verosimilmente per la sua azione di aumento del consumo di O<sub>2</sub> miocardico. La digossina va quindi riservata ai pazienti con scompenso cardiaco e fibrillazione atriale e come sintomatico nelle fasi avanzate dello scompenso nell'ambito di un percorso palliativo.

### **VASODILATATORI**

L'idralazina non è commercializzata in Italia. I **nittrati** riducono il precarico e sono comunemente utilizzati nell'angina stabile e nella sindrome coronarica acuta. Vengono utilizzati anche per ridurre acutamente la pressione arteriosa. Sono utili nello scompenso acuto per ridurre il precarico. Da non utilizzare nello scompenso diastolico perché ridurrebbero ulteriormente il riempimento ventricolare in diastole.

### **IVABRADINA**

Utilizzata nei pazienti in terapia ottimizzata con beta-bloccanti che presentano frequenza cardiaca superiore a 75 bpm. Alternativa ai beta-bloccanti in caso di controindicazione o intolleranza.



Flow chart che illustra le varie fasi del trattamento del paziente con scompenso cardiaco:

- Si comincia stabilizzando il paziente con **diuretici** per ottenere il compenso emodinamico e migliorare la congestione polmonare e periferica.
- Nel paziente con HFrEF, quando il paziente è stabilizzato e la pressione lo consente, si introduce l'**ACE-inibitore** o il **sartano**.
- Una volta che si è raggiunta la massima dose tollerata, si inserisce il **β-bloccante** in piccole dosi. Nell'arco di alcuni mesi si aumenta progressivamente il dosaggio dei beta-bloccanti.
- Se la funzione renale lo consente si può introdurre quindi lo **spironolattone** alla dose di 25 mg/die.
- Il **sacubitril-valsartan** è stato recentemente introdotto. Può essere somministrato nel paziente che assume i farmaci precedenti a dosaggio ottimizzato se la pressione lo consente dopo sospensione dell'ACE-inibitore da almeno 36 ore.
- La terapia di resincronizzazione cardiaca e impianto di defibrillatore automatico può essere introdotta nello scompenso cardiaco avanzato con

dilatazione ventricolare, difetto di conduzione intraventricolare e rischio di aritmie ventricolari maligne (TV e FV).

- La digossina può essere introdotta nelle fasi avanzate a scopo sintomatico palliativo.

<b>TABLE 280-2 PHARMACOLOGIC THERAPY AND TARGET DOSES IN HEART FAILURE WITH REDUCED EJECTION FRACTION</b>				
<b>Drug Class</b>	<b>Generic Drug</b>	<b>Mean Daily Dose in Clinical Trials (mg)</b>	<b>Initiation (mg)</b>	<b>Target Dose (mg)</b>
<b>Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors</b>				
	Lisinopril	4.5–33	2.5–5 qd	20–35 qd
	Enalapril	17	2.5 bid	10–20 bid
	Captopril	123	6.25 tid	50 tid
	Trandolapril	N/A	0.5–1 qd	4 qd
<b>Angiotensin Receptor Blockers</b>				
	Losartan	129	50 qd	150 qd
	Valsartan	254	40 bid	160 bid
	Candesartan	24	4–8 qd	32 qd
<b>Aldosterone Antagonists</b>				
	Eplerenone	42.6	25 qd	50 qd
	Spirolactone	26	12.5–25 qd	25–50 qd
<b>Beta Blockers</b>				
	Metoprolol succinate CR/XL	159	12.5–25 qd	200 qd
	Carvedilol	37	3.125 bid	25–50 bid
	Bisoprolol	8.6	1.25 qd	10 qd

Dose iniziale e dose target di ACE-inibitori, sartani, antialdosteronici e beta-bloccanti utilizzati nello scompenso cardiaco a frazione di eiezione ridotta

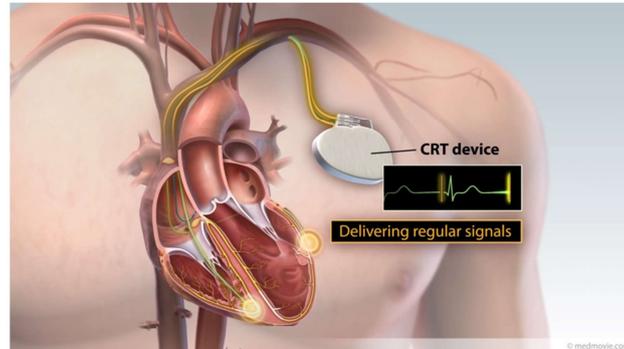
2 Major clinical trials underpinning the use of recommended pharmacological therapies in systolic chronic heart failure			
Drug class and study	Study therapy (target dose v placebo)	Patient population	Primary end point/key findings
<b>ACE inhibitors</b>			
SOLVD Prevention <sup>10</sup>	Enalapril 10 mg twice daily	NYHA Class I: 67%, II: 33%	36% ↓ HF hospitalisation
SOLVD Treatment <sup>11</sup>	Enalapril 10 mg twice daily	NYHA Class II-III: 90%	16% ↓ mortality
<b>β-blockers</b>			
US Carvedilol HF <sup>12</sup>	Carvedilol 2.5 mg twice daily	NYHA Class II: 53%, III: 44%	65% ↓ mortality
CIBIS-II <sup>13</sup>	Bisoprolol 10 mg once daily	NYHA Class III: 83%, IV: 17%	34% ↓ mortality
MERIT-HF <sup>14</sup>	Metoprolol CR/XL 200 mg once daily	NYHA Class II: 41%, III: 55%, IV: 4%	34% ↓ mortality
COPERNICUS <sup>15</sup>	Carvedilol 25 mg twice daily	NYHA Class IV*	35% ↓ mortality
<b>Aldosterone receptor antagonists</b>			
RALES <sup>17</sup>	Spirolactone 50 mg once daily	NYHA Class II: 0.5%, III: 70.5%, IV: 29%	30% ↓ mortality
EPHESUS <sup>18</sup>	Eplerenone 50 mg once daily	Post-MI LVSD	15% ↓ mortality
EMPHASIS-HF <sup>19</sup>	Eplerenone 50 mg once daily	NYHA Class II: 100%	37% ↓ CV death/HF hospitalisation
<b>Angiotensin receptor blockers</b>			
Val-HeFT <sup>20</sup>	Valsartan 160 mg twice daily	NYHA Class II: 6.2%, III: 36%, IV: 2%	13% ↓ morbidity/mortality
CHARM-Alternative <sup>21</sup>	Candesartan 32 mg once daily	Intolerant to ACE inhibitors NYHA Class II: 4.7%, III: 4.9%, IV: 4%	23% ↓ CV death/HF hospitalisation
CHARM-Added <sup>22</sup>	Candesartan 32 mg once daily	NYHA Class II: 24%, III: 73%, IV: 3%	15% ↓ CV death/HF hospitalisation

ACE = angiotensin-converting enzyme. NYHA = New York Heart Association. HF = heart failure. CR/XL = controlled release/extended release. CV = cardiovascular. MI = myocardial infarction. LVSD = left ventricular systolic dysfunction. \* NYHA Class was not specified, but all patients had severe chronic heart failure.

Drug therapies focused on blockade of key activated neurohormonal systems are well established in systolic heart failure. First-line pharmacotherapy consists of angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors (or angiotensin receptor blockers if the patient is intolerant to ACE inhibitors) and β-blockers. These medications should be commenced at a low dose and slowly up-titrated to the maximal tolerated dose.

Sintesi dei trial clinici che dimostrano l'effetto sulla mortalità e su altri outcome clinici di ACE-inibitori, sartani, antialdosteronici e beta-bloccanti utilizzati nello scompenso cardiaco a frazione di eiezione ridotta.

## Cardiac Resynchronization Therapy – Implantable Cardioverter Defibrillator



An implanted cardiac resynchronization device is a medical device used in **cardiac resynchronization therapy** (CRT). It **resynchronizes the contractions of the heart's ventricles by sending tiny electrical impulses to the heart muscle**, which can help the heart pump blood throughout the body more efficiently. **CRT defibrillators (CRT-D)** also **incorporate the additional function of an implantable cardioverter-defibrillator**, to quickly terminate an abnormally fast, life-threatening heart rhythm. CRT and CRT-D have become increasingly important therapeutic options for patients with moderate and severe heart failure.

Cardiac resynchronization therapy (CRT) is an effective therapy in patients with **heart failure and dyssynchrony identified as a prolonged QRS duration**. Benefits include **improved exercise tolerance**, reduced remodeling (reduction in LV chamber size and measures of mitral regurgitation), **reduced mortality**, and reduced need for hospitalization in patients in sinus rhythm.

## TERAPIA DI RESINCRONIZZAZIONE CARDIACA E IMPIANTO DI DEFIBRILLATORE AUTOMATICO NELLO SCOMPENSO CARDIACO AVANZATO

- Lo scompenso cardiaco è frequentemente associato a difetti di conduzione intraventricolare dimostrati da slargamento del QRS all'elettrocardiogramma (per es. blocchi di branca destro o sinistro). In questi casi può avvenire che i ventricoli si contraggono in modo asincrono determinando una riduzione della gittata sistolica.
- I pazienti con scompenso cardiaco avanzato sono inoltre a rischio di arresto cardiocircolatorio e morte improvvisa per aritmie maligne ventricolari defibrillabili come la tachicardia ventricolare o la fibrillazione ventricolare.
- L'impianto di un dispositivo per la resincronizzazione ventricolare migliora la tolleranza all'esercizio riduce la mortalità nello scompenso cardiaco avanzato con riduzione della frazione di eiezione.
- In modo analogo l'impianto di un defibrillatore automatico riduce la mortalità
- Queste due funzioni (resincronizzazione ventricolare e defibrillatore) ora sono combinate in un unico dispositivo impiantabile.

**Demonstrated benefits of guideline-recommended heart failure therapies**

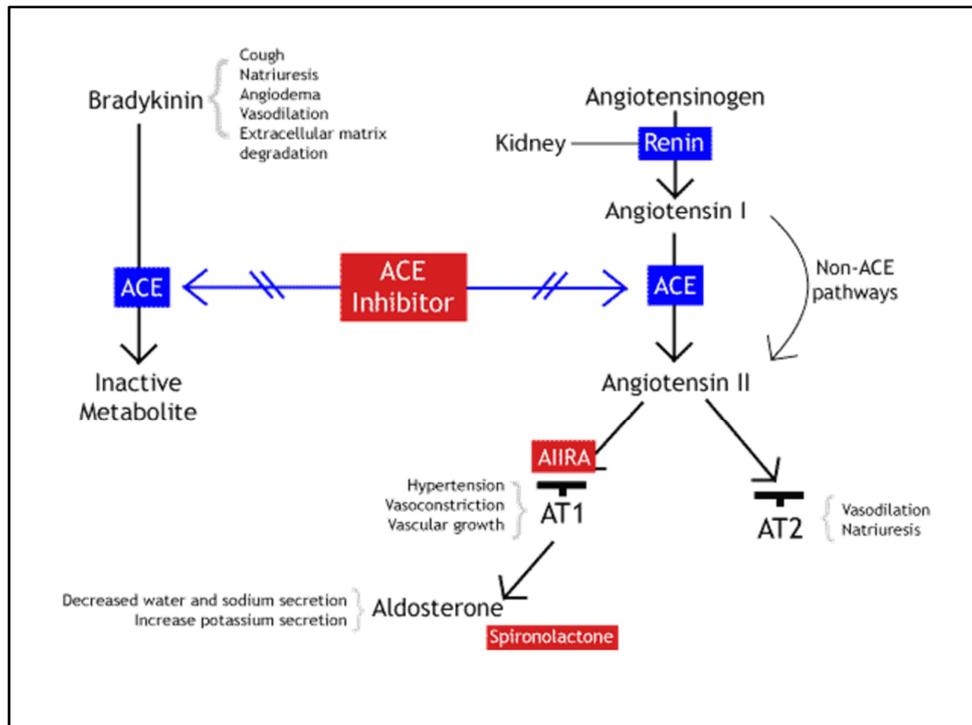
Guideline-recommended therapy	Relative risk reductions in pivotal randomized clinical trial (s) (%)	Number needed to treat for mortality benefit (standardized to 12 m)	Relative risk reduction in meta-analysis
Angiotensin converting enzyme inhibitor OR angiotensin II receptor blocker	17	77	20%
Beta-blocker therapy (carvedilol, bisoprolol, extended release metoprolol succinate)	34	28	31%
Aldosterone antagonist	30	18	25%
Hydralazine plus nitrate	43	21	Not available
Cardiac resynchronization therapy	36	24	29/22%
Implantable cardioverter defibrillator	23	70	26%

Original figure modified for this publication. Fonarow GC, Yancy CW, Hernandez AF, et al. Potential impact of optimal implementation of evidence-based heart failure therapies on mortality. Am Heart J 2011; 161:1024. Table used with the permission of Elsevier Inc. All rights reserved.

UpToDate®

In questa immagine si può vedere l'effetto della terapia di resincronizzazione cardiaca (circa -25%) e dell'impianto di un defibrillatore per cardioversione (circa -25%) sulla mortalità nei pazienti con scompenso cardiaco con ridotta frazione di eiezione confrontata con la riduzione della mortalità ottenuta dai farmaci che interferiscono con l'attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone, ACE-inibitori/sartani (circa -20%), beta-bloccanti (circa -30%) e inibitori dell'aldosterone (circa -25%).

L'effetto maggiore di riduzione della mortalità nei pazienti con scompenso cardiaco a ridotta frazione deiezione si ottiene con la somministrazione di beta-bloccanti.



In questa immagine è rappresentato il sistema renina-angiotensina-aldosterone con i farmaci che interferiscono a vari livelli con questo sistema. Gli ACE-inibitori vanno ad inibire l'enzima di conversione, i sartani inibiscono l'effetto dell'angiotensina II mediato dai recettori AT1 mentre i farmaci antialdosteronici e inibiscono l'effetto ad aldosterone soprattutto a livello renale. E' importante notare che l'enzima di conversione oltre a determinare la trasformazione di angiotensina I in angiotensina II catabolizza in metaboliti inattivi la bradichinina, peptide ad azione vasodilatatrice. La somministrazione di ACE-inibitori quindi oltre a ridurre l'attività del RAAS aumenta l'attività vasodilatatrice della bradichinina. Attraverso questo meccanismo si sviluppa frequentemente tosse e molto raramente angioedema, temibile effetto collaterale degli ACE-inibitori (rapida insorgenza di edema del volto, di solito attorno alla bocca, e della mucosa della bocca, della lingua e a volte della laringe determinando dispnea acuta con tirage [dispnea inspiratoria con evidente depressione del giugulo e della fossetta epigastrica] e corngage [stridor, rumore respiratorio, stridulo, dovuto a stenosi delle vie aeree superiori] da laringospasmo → adrenalina, intubazione).



The **NEW ENGLAND**  
**JOURNAL of MEDICINE**

ESTABLISHED IN 1812      SEPTEMBER 11, 2014      VOL. 371 NO. 11

### Angiotensin–Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure

John J.V. McMurray, M.D., Milton Packer, M.D., Akshay S. Desai, M.D., M.P.H., Jianjian Gong, Ph.D., Martin P. Lefkowitz, M.D., Adel R. Rizkala, Pharm.D., Jean L. Rouleau, M.D., Victor C. Shi, M.D., Scott D. Solomon, M.D., Karl Swedberg, M.D., Ph.D., and Michael R. Zile, M.D., for the PARADIGM-HF Investigators and Committees\*

Outcome	LCZ696 (N=4187)	Enalapril (N=4212)	Hazard Ratio or Difference (95% CI)	P Value
<b>Primary composite outcome — no. (%)</b>				
Death from cardiovascular causes or first hospitalization for worsening heart failure	914 (21.8)	1117 (26.5)	0.80 (0.73–0.87)	<0.001
Death from cardiovascular causes	558 (13.3)	693 (16.5)	0.80 (0.71–0.89)	<0.001
First hospitalization for worsening heart failure	537 (12.8)	658 (15.6)	0.79 (0.71–0.89)	<0.001

---

ESTABLISHED IN 1812      OCTOBER 24, 2019      VOL. 381 NO. 17

### Angiotensin–Neprilysin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction

S.D. Solomon, J.J.V. McMurray, I.S. Anand, J. Ge, C.S.P. Lam, A.P. Maggioni, F. Martinez, M. Packer, M.A. Pfeffer, B. Preske, M.M. Redfield, J.L. Rouleau, D.J. van Veldhuisen, F. Zanad, M.R. Zile, A.S. Desai, B. Claggett, P.S. Jhund, S.A. Boyssov, J. Comin-Colet, J. Cleland, H.-D. Dönges, E. Gonzalezova, T. Kataoka, J.F. Kerr Saravita, M. Lelonek, B. Merkely, M. Senni, S.J. Shah, J. Zhou, A.R. Rizkala, J. Gong, V.C. Shi, and M.P. Lefkowitz, for the PARAGON-HF Investigators and Committees\*

November 11, 2018

### Angiotensin–Neprilysin Inhibition in Acute Decompensated Heart Failure

Eric J. Velazquez, M.D., David A. Morrow, M.D., M.P.H., Adam D. DeVore, M.D., M.H.S., Carol I. Duffy, D.O., Andrew P. Ambrosy, M.D., Kevin McCague, M.A., Ricardo Rocha, M.D., and Eugene Braunwald, M.D., for the PIONEER-HF Investigators\*

**PAZIENTI CON SCOMPENSO CARDIACO CON FRAZIONE DI EIEZIONE RIDOTTA.**

- **AMBULATORIALI**  
Lo studio **PARADIGM-HF** (NEJM 2014) dimostra la superiorità di sacubitril/valsartan vs enalapril nel ridurre la mortalità per cause cardiovascolari (-20%) e l'ospedalizzazione (-21%) in pazienti con scompenso cardiaco con ridotta frazione di eiezione (<40%).
- **OSPEDALIZZATI**  
Lo studio **PIONEER-HF** (NEJM 2018) dimostra la netta superiorità di sacubitril/valsartan vs enalapril nel ridurre i livelli di BNP già dalla prima settimana e per tutta la durata dello studio, riducendo inoltre del 46% vs enalapril l'endpoint composto di eventi clinici seri (mortalità, riospedalizzazione) con lo stesso profilo di tollerabilità. Si tratta di pazienti ricoverati per scompenso cardiaco acuto e stabilizzati durante l'ospedalizzazione. L'ospedalizzazione risulta quindi un'opportunità per iniziare la terapia di sacubitril/valsartan considerato il fatto che nelle settimane successive all'ospedalizzazione i pazienti sono ad alto rischio di mortalità e re-ospedalizzazione.

**PAZIENTI CON SCOMPENSO CARDIACO CON FRAZIONE DI EIEZIONE CONSERVATA.**

Lo studio **PARAGON-HF** (NEJM 2019) dimostra che non vi sia una significativa riduzione dell'ospedalizzazione per scompenso cardiaco o della morte cardiovascolare vs enalapril in pazienti con scompenso cardiac con frazione di eiezione ≥45%. Analisi di sottogruppi suggerisce effetti positive del trattamento nel sesso femminile e nei pazienti con frazione di eiezione inferiori alla mediana (<57%).

- Sacubitril-valsartan è stato testato in studi recenti pubblicati da NEJM.
  - Nello studio PARADIGM pubblicato nel 2014 sono stati studiati pazienti ambulatoriali con scompenso cardiaco con frazione di eiezione inferiore al 40%. Il Sacubitril- valsartan confrontato con enalapril ha ridotto la mortalità cardiovascolare del 20% e l'ospedalizzazione per scompenso cardiaco del 21%.
  - Nello studio PIONEER pubblicato nel 2018 viene dimostrato come nel periodo di ospedalizzazione per scompenso cardiaco dopo stabilizzazione emodinamica sacubitril-vasartan possa essere iniziato in sicurezza accelerando la riduzione del BNP in pazienti con scompenso cardiaco con frazione di eiezione ridotta (<40%).
  - Lo studio **PARAGON-HF** (NEJM 2019) dimostra che non vi sia una significativa riduzione dell'ospedalizzazione per scompenso cardiaco o della morte cardiovascolare vs enalapril in pazienti con scompenso cardiaco con frazione di eiezione conservata (≥45%).
  
- Sacubitril valsartan è stato introdotto nella terapia del paziente con scompenso cardiaco con frazione di eiezione ridotta (<40%) ambulatoriale o ospedalizzato. Deve essere iniziato in quei pazienti con frazione di eiezione

ridotta (<40%) che ricevono una terapia completa (per quanto possibile) con ACE- inibitore o sartano, beta-bloccante e spironolattone. Sacubitril-valsartan può essere introdotto dopo sospensione di almeno 36 ore dell'ACE-inibitore, monitorizzando la pressione arteriosa e la funzione renale.

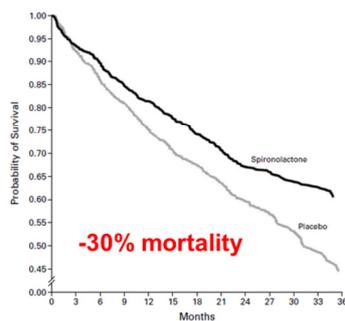
- Sacubitril-valsartan non è indicato nello scompenso cardiaco con frazione di eiezione conservata



THE EFFECT OF SPIRONOLACTONE ON MORBIDITY AND MORTALITY  
IN PATIENTS WITH SEVERE HEART FAILURE

BERTRAM PITT, M.D., FAIZ ZAKHARI, M.D., WILLEM J. REMPE, M.D., ROBERT COOP, M.D., ALAIN CASTAIGNE, M.D.,  
ANTONIO PIREZ, M.D., JOSE PALANQUI, M.S., AND JANET WITTES, Ph.D.,  
FOR THE RANDOMIZED ALDACTONE EVALUATION STUDY INVESTIGATORS\*

HF<sub>r</sub>EF



No. at Risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
Placebo	841	775	723	678	628	592	565	483	379	280	179	92	36
Spironolactone	822	786	739	698	659	608	526	419	316	193	122	43	

Figure 1. Kaplan-Meier Analysis of the Probability of Survival among Patients in the Placebo Group and Patients in the Spironolactone Group.  
The risk of death was 30 percent lower among patients in the spironolactone group than among patients in the placebo group (P<0.001).

Spirolactone for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction

Bertram Pitt, M.D., Marc A. Pfeffer, M.D., Ph.D., Susan F. Atsman, Ph.D., Robin Boineau, M.D., Inder S. Anand, M.D.,  
Brian Claggett, Ph.D., Nadine Clavel, M.D., Ph.D., Akshay S. Desai, M.D., M.P.H., Rafael Diaz, M.D.,  
Jerome L. Fleg, M.D., Ivan Gordeev, M.D., Ph.D., Brian Harty, M.A., John F. Heitner, M.D., Christopher T. Kenwood, M.S.,  
Eldrin F. Lewis, M.D., M.P.H., Eileen O'Meara, M.D., Jeffrey L. Probstfield, M.D., Tamar Shaburishvili, M.D., Ph.D.,  
Sanjiv J. Shah, M.D., Scott D. Solomon, M.D., Nancy K. Sweitzer, M.D., Ph.D., Song Tang, Ph.D.,  
and Sonja M. McKinlay, Ph.D., for the TOPCAT Investigators\*

HF<sub>p</sub>EF

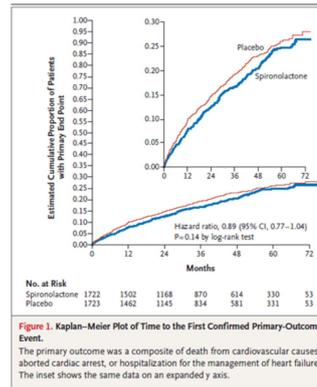
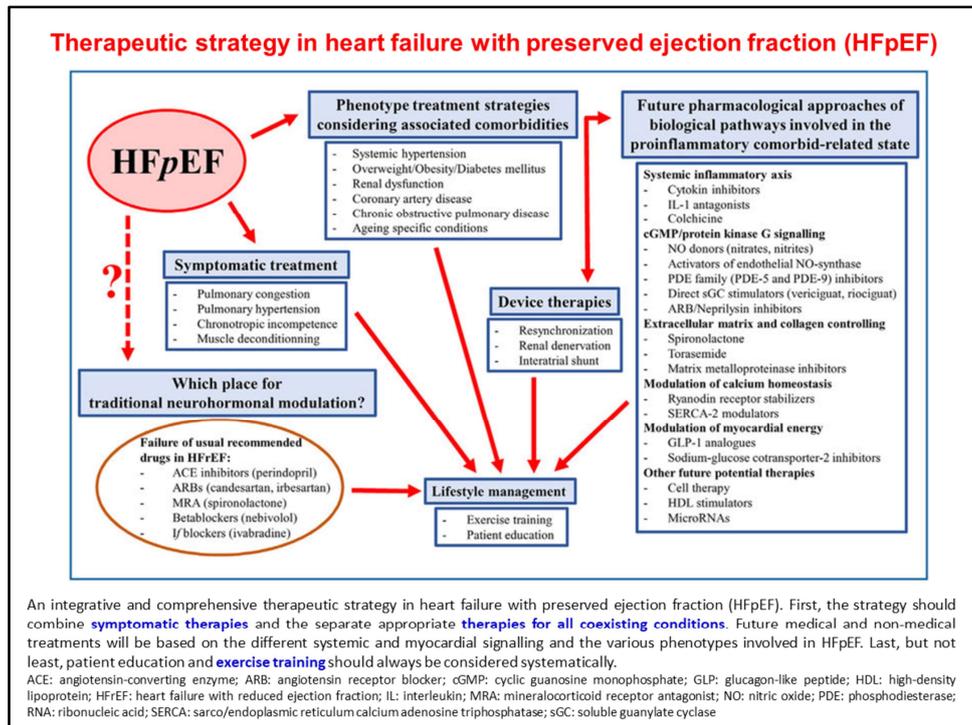


Figure 1. Kaplan-Meier Plot of Time to the First Confirmed Primary-Outcome Event.  
The primary outcome was a composite of death from cardiovascular causes, aborted cardiac arrest, or hospitalization for the management of heart failure. The inset shows the same data on an expanded y axis.

- Risulta quindi evidente che nello scompenso cardiaco con ridotta frazione di eiezione siano disponibili numerosi farmaci che, interferendo con l'attivazione neuro-ormonale, riducono in modo sostanziale ed additivo la mortalità e la frequenza di ospedalizzazione di questi pazienti.
  - Risulta altrettanto evidente come invece nella nello scompenso cardiaco con frazione di eiezione conservata nessuno di questi farmaci abbia dimostrato un sicuro effetto benefico sull'outcome clinico. Le opzioni terapeutiche farmacologiche per questi pazienti sono quindi al momento molto limitate.
- Come esempio, descivo i risultati di 2 studi nei quali l'inibitore dell'aldosterone è stato testato da una parte nei pazienti con scompenso a ridotta frazione di eiezione mostrando una riduzione della mortalità del 30%, dall'altra è stato testato nei pazienti con frazione di eiezione conservata non mostrando alcun beneficio clinico.



## Come trattare i pazienti con scompenso cardiaco a frazione di eiezione conservata?

In questa immagine schematica si possono fissare alcuni punti fondamentali:

- **la terapia neuro ormonale tradizionale non si è dimostrata efficace** nel ridurre la mortalità. ACE-inibitori e sartani potranno essere utili per il controllo della pressione arteriosa, lo spironolattone potrà essere utile in caso di congestione polmonare e periferica con BNP elevato; i beta-bloccanti assieme ai nitrati e agli inibitori della fosfodiesterasi non dovranno essere utilizzati
- **il trattamento sintomatico rappresenta l'aspetto più importante della terapia di questi pazienti: diuretici** per ridurre la congestione polmonare e periferica; **anti-ipertensivi** per uno stretto controllo dell'ipertensione sistemica; **trattamento delle aritmie**, per es. ripristino del ritmo sinusale nella fibrillazione atriale; **attività fisica** per la prevenzione e il trattamento della perdita di massa e forza muscolare.
- **Definizione dei fenotipi e trattamenti specifici:** ipertensione, obesità, insufficienza renale cronica, diabete, cardiopatia ischemica BPCO, OSAS, fragilità nell'anziano.
- **Modificazione dello stile di vita con promozione di programmi di attività fisica,** questi rappresentano l'unico trattamento che ha dimostrato un

miglioramento dell'outcome nella HFpEF

➤ **Prospettive terapeutiche future** con farmaci che interferiscono con i meccanismi patogenetici della disfunzione diastolica. Da sottolineare:

- Terapia antinfiammatoria (inibitori delle citochine e colchicina): l'infiammazione è un meccanismo patogenetico importante di ipertrofia e fibrosi miocardica;
- Inibitori della neprilisina: lo studio PARAGON ha dato esito non significativo confrontando sacubitril-valsartan vs ACE-inibitore nella HFcEF, tuttavia la valutazione di sottogruppi suggerisce effetti positivi nel sesso femminile ed in coloro con valori di frazione di eiezione intermedi 45-55%.
- Inibitori del co-trasporto sodio-glucosio: farmaci ipoglicemizzanti con effetto cardio- e nefro-protettivo nei pazienti diabetici con scompenso cardiaco. Dovranno essere testati nella HFpEF.

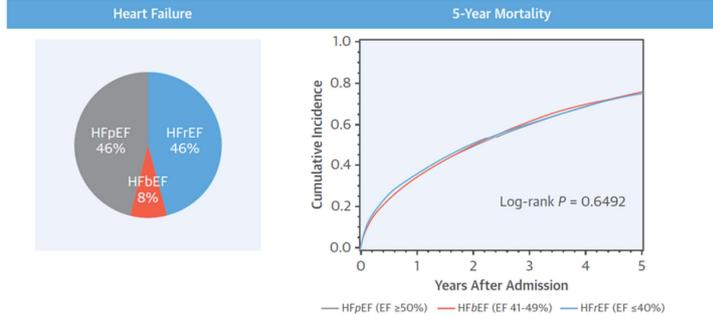
#### Treatment and prognosis of heart failure with preserved ejection fraction (UpToDate 2020)

- An important component of treating a patient with heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) is [treating the contributing factors and comorbidities](#) that are frequently present and significantly impact the clinical course. The most common include [hypertension, lung disease, coronary artery disease, obesity, anemia, diabetes mellitus, kidney disease, and sleep disordered breathing](#).
- The treatment of HFpEF is largely governed by management of associated conditions and symptoms since trial data are limited. The general principles for treatment of HFpEF are [control of pulmonary congestion and peripheral edema with diuretics, treatment of systolic hypertension](#), prevention of rapid heart rates, particularly in patients with [atrial fibrillation](#), and [coronary revascularization](#) in patients with coronary heart disease with ischemia judged to contribute to symptoms of HF.
- *An important caveat is that the patient who has left ventricular (LV) diastolic dysfunction with a small, stiff LV chamber is particularly susceptible to excessive preload reduction, which can lead sequentially to underfilling of the LV, a fall in cardiac output, and hypotension. As such, venodilators such as nitrates must be administered with caution.*
- Restoration and maintenance of sinus rhythm is preferred when atrial fibrillation occurs in patients with HFpEF. When this cannot be achieved, rate control becomes important.
- [There is limited direct evidence to support a specific drug regimen to treat HFpEF.](#)
  - We suggest not using beta blockers (except with alternative indication, such as angina) for HFpEF (Grade 2C).
  - For patients with clear evidence of HFpEF and current or recent elevated natriuretic peptide who can be carefully monitored for changes in serum potassium and renal function, we suggest treatment with a mineralocorticoid antagonist (Grade 2B).
  - We recommend against use of organic nitrates, phosphodiesterase-5-inhibitors, or digoxin (except for ventricular rate control in atrial fibrillation) to treat patients with HFpEF (Grade 1B).
- [Exercise training](#) is the only intervention shown to improve exercise capacity and quality of life in HFpEF. For patients who are able to participate, we recommend referral to a cardiac rehabilitation program including dynamic exercise training.
- Asymptomatic LV diastolic dysfunction is a predictor of future cardiovascular morbidity.
- Patients with HFpEF experience morbidities (eg, hospitalization for HF) at a rate that is virtually the same as that seen in patients with HF with reduced EF (HFrEF). [Mortality rates in both HFpEF and HFrEF are high; published data on differences in mortality rates are conflicting.](#)

Vengono riportate in sintesi le indicazioni terapeutiche suggerite da UpToDate 2020 per i pazienti con HFpEF. In aggiunta a quello che è stato già detto, si sottolinea come i nitrati non dovrebbero mai essere somministrati in questi pazienti che presentano difficoltà nel riempimento ventricolare diastolico da rigidità e ridotto rilassamento della parete ventricolare. Una riduzione eccessiva del precarico causata dalla somministrazione di nitrati potrebbe ulteriormente compromettere il riempimento diastolico e provocare riduzione della gittata cardiaca con potenziale ipotensione sistemica.

Per quanto riguarda la prognosi al momento non vi sono dati sufficienti per definire esattamente un confronto sulla mortalità nelle due forme di scompenso cardiaco a frazione di eiezione conservata o ridotta

**CENTRAL ILLUSTRATION** 5-Year Outcomes in Patients Hospitalized With HF With Preserved, Borderline, and Reduced EF



Outcomes - 5-Year Event Rates (%)					
	Mortality	Readmission	CV Readmission	HF Readmission	Mortality/Readmission
HFrEF	75.3	82.2	63.9	48.5	96.4
HFbEF	75.7	85.7	63.3	45.2	97.2
HFpEF	75.7	84.0	58.9	40.5	97.3

Shah, K.S. et al. J Am Coll Cardiol. 2017;70(20):2476-86.

Patients ≥ 65 years of age hospitalized for decompensated heart failure (HF) in the GWTG-HF (Get With The Guidelines Heart Failure) registry had a similar percentage of preserved and reduced ejection fraction (EF), with 8% having borderline EF. The 5-year survival outcomes were poor across these subgroups, and rates of HF and cardiovascular (CV) admission were slightly greater in patients with reduced and borderline EF. The event rates for each outcome and HF subgroup are listed in the table. HFbEF = heart failure with borderline ejection fraction; HFpEF = heart failure with preserved ejection fraction; HFrEF = heart failure with reduced ejection fraction.

A total of 39,982 patients from 254 US hospitals who were admitted for HF between 2005 and 2009 were included: 18,299 (46%) had HFpEF, 3,285 (8.2%) had HFbEF, and 18,398 (46%) had HFrEF. Overall, median survival was 2.1 years

Le due forme di scompenso a frazione di eiezione ridotta o mantenuta presentano una mortalità elevata. Molti studi evidenziano che la mortalità nelle due forme non è significativamente diversa come per esempio in questo che include circa 40 mila pazienti con equa distribuzione tra I due forme.

A 62-year-old man presents with a three-day history of **progressive dyspnea**, nonproductive **cough**, and **low-grade fever**. He had been hospitalized two years earlier for **congestive heart failure**. His blood pressure is 165/90 mm Hg, his heart rate 110 beats per minute, his temperature 37.9°C, and his **oxygen saturation while breathing ambient air was 86 percent**. Clinical examination shows **jugular venous distention**. Chest auscultation reveals **rales and rhonchi bilaterally**. A chest radiograph shows **bilateral pulmonary infiltrates** consistent with pulmonary edema and borderline enlargement of the cardiac silhouette.

How should this patient be evaluated to establish the cause of the **acute pulmonary edema** and to determine appropriate therapy?



*N Engl J Med 2005;353:2788-96..*

#### CASO CLINICO DI EDEMA POLMONARE ACUTO CARDIOGENO

Un uomo di 62 anni si presenta al pronto soccorso per dispnea ingravescente iniziata tre giorni prima, tosse non produttiva e febbre. Era stato ricoverato circa 2 anni fa per insufficienza cardiaca congestizia. E' iperteso: 165/90 mm Hg, tachicardico: 110 battiti per minuto, iperpiretico: 37,9 centigradi. La saturazione di ossigeno in aria ambiente era del 86%. All'esame obiettivo mostrava turgore della vena giugulare esterna, ronchi e rantoli bilaterali all'auscultazione toracica. La radiografia del torace mostrava cardiomegalia con infiltrati polmonari bilaterali cotonosi confluenti. Il quadro radiologico è compatibile con edema polmonare acuto.

L'edema polmonare è verosimilmente di origine cardiogena (aumentata pressione idrostatica capillare polmonare che provoca trasudazione di fluidi a livello dell'alveolo) in base all'anamnesi (precedente ricovero per scompenso cardiaco), esame obiettivo (turgore giugulare per aumento della pressione venosa centrale), reperto radiografico di cardiomegalia.

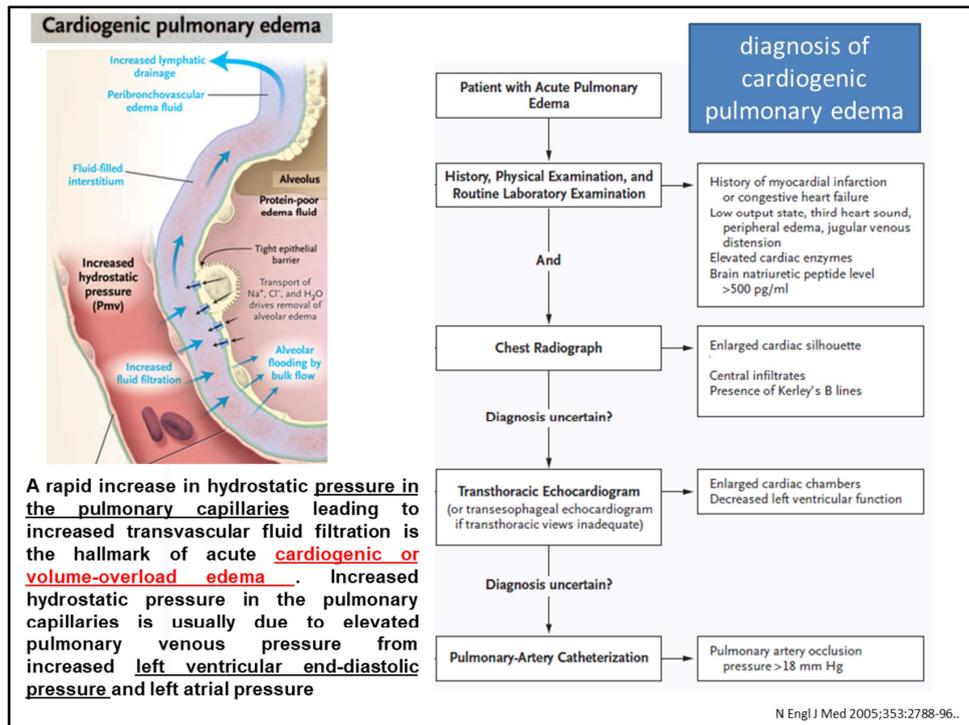
Questi elementi clinici depongono decisamente per edema polmonare cardiogeno escludendo un edema polmonare non-cardiogeno [da aumento della permeabilità capillare alveolare da flogosi locale o sistemica in assenza di

aumento delle pressioni idrostatiche polmonari, cardiache e venose centrali (turgore giugulare).] Potenziali ma improbabili cause di edema polmonare non-cardiogeno in questo paziente: sepsi e polmonite.

Verosimili cause scatenanti edema polmonare cardiogeno in questo paziente: ipertensione arteriosa, tachicardia, infezione polmonare. Da escludere sindrome coronarica acuta mediante ECG e troponina.

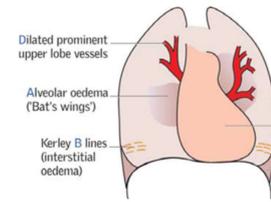
A conferma della diagnosi di edema polmonare cardiogeno può essere dosato BNP ed eseguito ecocardiogramma.

La terapia prevede la somministrazione di furosemide per ridurre la congestione polmonare, controllo della pressione arteriosa per es. con nitrati. Necessario approfondire la presenza di infezione (polmonare?) come causa di iperpiressia (PCR, leucocitosi neutrofila).



## FISIOPATOLOGIA ED ITER DIAGNOSTICO DELL'EDEMA POLMONARE CARDIOGENO

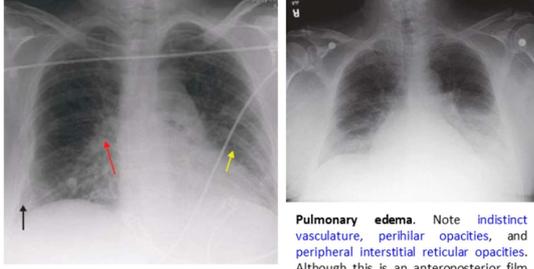
Per la diagnosi di edema polmonare cardiogeno si valutano anamnesi, esame obiettivo, esami di laboratorio, radiografia del torace ed ecocardiogramma. Se la diagnosi è ancora incerta si può inserire per via succlavia o giugulare interna un catetere di Swan-Ganz che in caso di edema polmonare cardiogeno rileva un'elevata pressione di incuneamento polmonare o pressione di occlusione dell'arteria polmonare (capillary wedge pressure, PCWP) misurata dall'incuneamento di un catetere a palloncino gonfiato e inserito in un piccolo ramo arterioso mediante. Questa metodica è utile per valutare lo stato volêmico del paziente critico



**The CXR in left ventricular failure**

Normally less than half of the width of the thorax (cardiothoracic ratio <0.5).

**ABCDE**

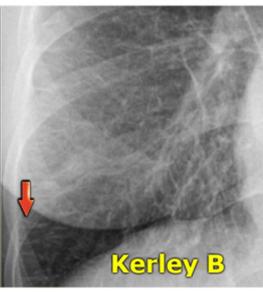


**Pulmonary edema.** Note indistinct vasculature, perihilar opacities, and peripheral interstitial reticular opacities. Although this is an anteroposterior film making cardiac size more difficult to assess, the cardiac silhouette still appears enlarged.

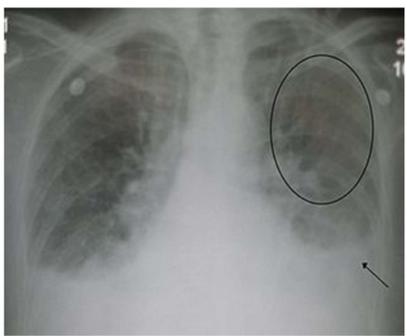
**Mild congestive heart failure.** Note the **Kerley B lines** (black arrow) and **perivascular cuffing** (yellow arrow) as well as the **pulmonary vascular congestion** (red arrow).



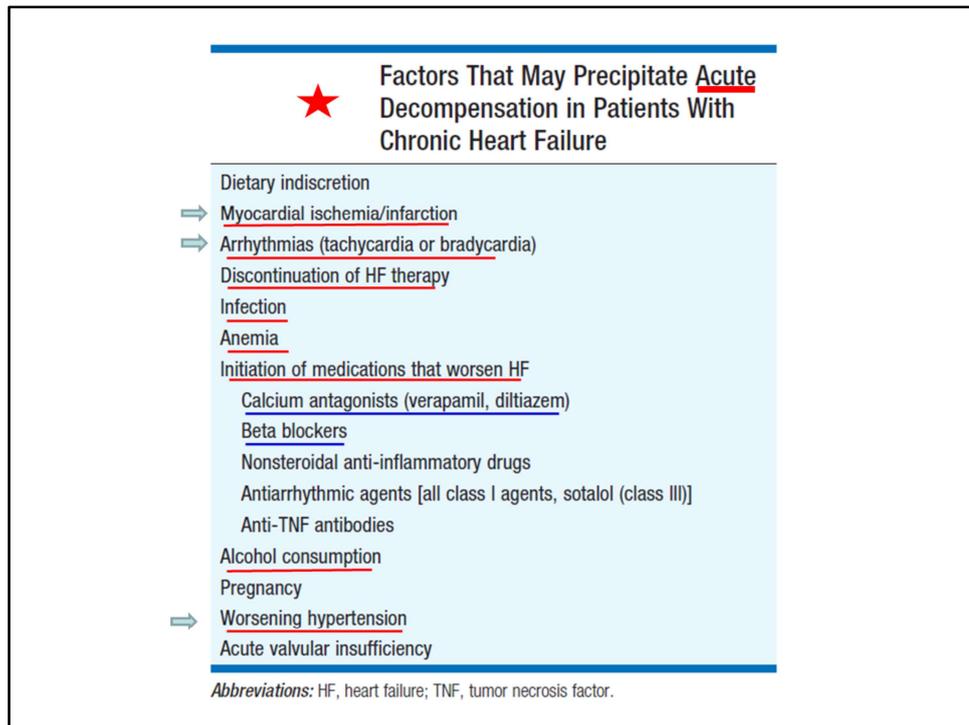
**Normal**



**Kerley B**



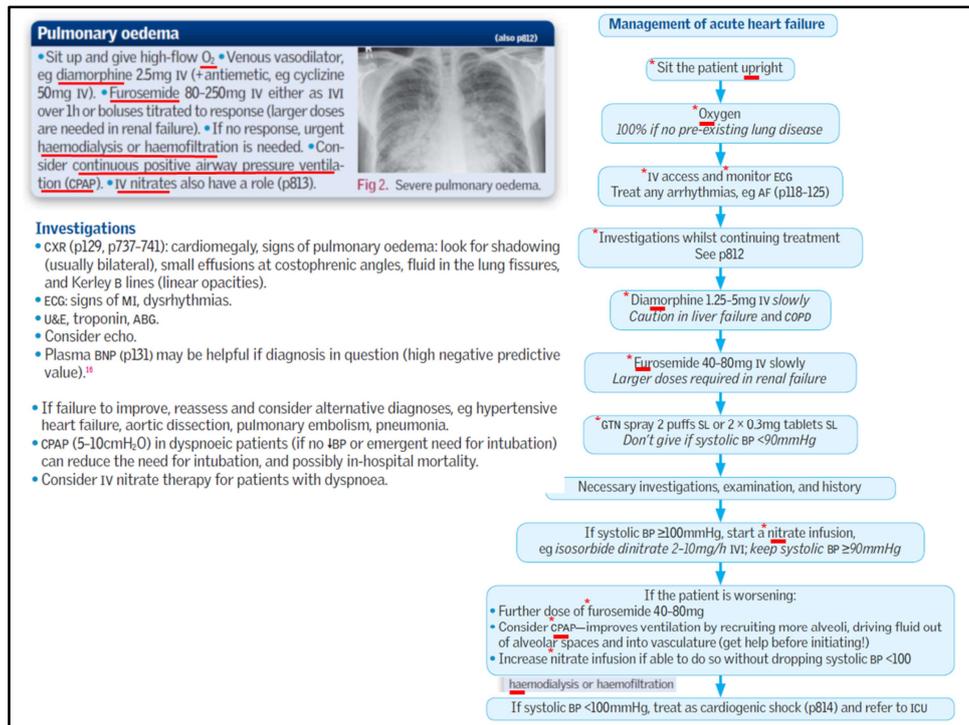
Rx torace in corso di **edema polmonare acuto**. Evidenza di dimensioni cardiache aumentate. Redistribuzione del flusso vascolare verso l'alto (cerchio). Presenza di versamento pleurico bilaterale



**Quali sono i fattori che precipitano un edema polmonare acuto in pazienti con insufficienza cardiaca cronica?**

- Ischemia e infarto del miocardio;
- Aritmie: tachicardia e bradicardia
- Sospensione della terapia
- Infezioni delle basse vie respiratorie
- Anemia
- Farmaci inotropi negativi (beta-bloccanti, verapamil)
- Alcool;
- Ipertensione arteriosa
- Insufficienza valvolare acuta (endocardite, rottura muscolo papillare)
- Sovraccarico di fluidi

**Un edema polmonare acuto può manifestarsi anche in pazienti con precedente normale funzione cardiaca in corso di infarto miocardico, aritmie, endocardite, miocardite.**



## TERAPIA DELL'EDEMA POLMONARE

### Decubito ortopedico (semiseduto)

### Ossigenoterapia;

### Posizionare accesso venoso;

La terapia si basa sulla somministrazione di dosi progressivamente elevate di **furosemide** ed, eventualmente, di **morfina**. La morfina è molto efficace in questa situazione, poiché l'edema polmonare acuto peggiora a causa dell'attivazione del simpatico; riducendo lo stato d'ansia provocato dalla dispnea attraverso la morfina, si ha anche un miglioramento emodinamico.

Nell'insufficienza renale acuta e cronica è necessario somministrare dosi più elevate di furosemide

La somministrazione di **nitrat**i (sublinguale o endovenosa) contribuisce a ridurre il pre-carico e a ridurre la pressione arteriosa sistemica. Non somministrare nitrat

La **ventilazione assistita non invasiva (NIV)** può contribuire al trattamento dello scompenso cardiaco.

Se il paziente comincia ad avere ipotensione con peggioramento ulteriore della funzione di pompa. Sviluppa ipoperfusione periferica con marezza cutanea, riduzione dello stato di coscienza, oligo-anurica. L'edema polmonare acuto evolve

in **shock cardiogeno** con prognosi estremamente negativa. La terapia si basa sul monitoraggio invasivo della pressione venosa centrale, gestione della fluidoterapia, e somministrazione di inotropi, dobutamina ed eventualmente di vasocostrittori arteriolari, noradrenalina.

## ►► Cardiogenic shock

Cardiogenic shock is a state of inadequate tissue perfusion primarily due to cardiac dysfunction. It may occur suddenly, or after progressively worsening heart failure.

This has a high mortality and is very difficult to treat.

### Causes

- Myocardial infarction
- Arrhythmias
- Pulmonary embolus
- Tension pneumothorax
- Cardiac tamponade
- Myocarditis; myocardial depression (drugs, hypoxia, acidosis, sepsis)
- Valve destruction (endocarditis)
- Aortic dissection

### Management

If the cause is myocardial infarction prompt revascularization (acute angioplasty or fibrinolysis) is vital; ►► see p808 for indications and contraindications.

- Manage in Coronary Care Unit, or ICU.
- Investigation and treatment may need to be done concurrently.
- See fig 1 for details of management.
- **Investigations:** ECG, U&E, troponins/cardiac enzymes, ABG, CXR, echocardiogram. If indicated, CT thorax (aortic dissection/PE) or VQ scan.
- **Monitor** cVP, BP, ABG, ECG, urine output. Do a 12-lead ECG every hour until the diagnosis is made. Consider a cVP line and an arterial line to monitor pressure, if these are *in situ* consider using PICCO, LIDCO<sup>®</sup> or other measures of cardiac output and volume status. Catheterize for accurate urine output.

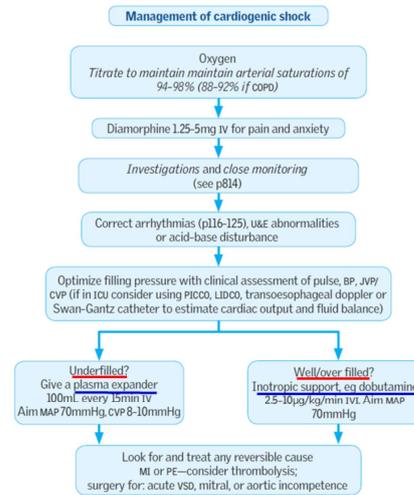
### Cardiac tamponade

**Essence:** Pericardial fluid collects → intrapericardial pressure rises → heart cannot fill → pumping stops.

**Causes:** Trauma, lung/breast cancer, pericarditis, myocardial infarct, bacteria, eg TB. **Rarely:** Ureat, radiation, myxoedema, dissecting aorta, SLE. Also coronary artery dissection (secondary to PCI) and/or ruptured ventricle.

**Signs:** Falling bp, a rising JVP, and muffled heart sounds (Beck's triad); JVP ↑ on inspiration (Kussmaul's sign); pulsus paradoxus (pulse fades on inspiration). Echocardiography may be diagnostic. CXR: globular heart; left heart border convex or straight; right cardiophrenic angle <90°. ECG: electrical alternans (p148).

**Management:** This can be very difficult. Everything is against you: time, physiology, and your own confidence, as the patient may be too ill to give a history, and signs may be equivocal—but bitter experience has taught us not to equivocate for long. ►► Request the presence of your senior at the bedside (do not make do with telephone advice). With luck, prompt pericardiocentesis (p787) brings swift relief. While awaiting this, give O<sub>2</sub>, monitor ECG, and set up I.VI. Take blood for group and save. NB: there may be a role for cardiothoracic surgery (eg CABG, ventricular repair, or pericardial window) as a definitive solution to some causes.



### Rapid overview: Acute decompensated heart failure

**Differential diagnosis:** Pulmonary embolism, acute asthma, pneumonia, noncardiogenic pulmonary edema (eg, adult respiratory distress syndrome), pericardial tamponade or constriction

#### Symptoms and signs

Acute dyspnea, orthopnea, tachypnea, tachycardia, and hypertension are common. Hypotension reflects severe disease and arrest may be imminent; assess for inadequate peripheral or end-organ perfusion. Accessory muscles are often used to breathe. Diffuse pulmonary crackles are common; wheezing (cardiac asthma) may be present. S3 is a specific sign but may not be audible; elevated jugular venous pressure and/or peripheral edema may be present

#### Diagnostic studies

Obtain ECG: Look for evidence of ischemia, infarction, arrhythmia (eg, AF), and left ventricular hypertrophy. Obtain **portable chest radiograph**: Look for signs of pulmonary edema, cardiomegaly, alternative diagnoses (eg, pneumonia); normal radiograph does not rule out ADHF. **Obtain**: Complete blood count; cardiac troponin; electrolytes (Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup>, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>); BUN and creatinine; arterial blood gas (if severe respiratory distress); liver function tests; BNP or NT-proBNP if diagnosis is uncertain. Perform **bedside echocardiography** if the cardiac or valvular function is not known.

#### Treatment

Monitor oxygen saturation, vital signs, and cardiac rhythm

Provide **supplemental oxygen** if hypoxic (SpO<sub>2</sub><90%), place two IV catheters, and position patient upright

Provide **NIV** as needed, unless immediate intubation is required or NIV is otherwise contraindicated; have airway management equipment readily available; etomidate is a good induction agent for rapid sequence intubation in ADHF

Initiate **diuretic therapy** without delay to relieve congestion/fluid overload:

•Give IV loop diuretic furosemide 40 mg IV or torsemide 20 mg IV; or bumetanide 1 mg IV

•Higher doses are needed for patients taking diuretics chronically (eg, twice home dose) and in patients with renal dysfunction

**Search for cause of ADHF** (including: acute coronary syndrome, hypertension, arrhythmia, acute aortic or mitral regurgitation, aortic dissection, sepsis, renal failure, anemia, or drugs) and treat appropriately.

**Patients with ADHF and AF with rapid ventricular rate** often require medication (eg, digoxin) to slow their heart rate. Direct current **cardioversion** is indicated for patients with new onset AF and hemodynamic instability or refractory symptoms despite rate control.

Obtain immediate cardiac surgery consultation for acute aortic or mitral regurgitation or ascending aortic dissection

**For patients with adequate end organ perfusion (eg, normal or elevated blood pressure) and signs of ADHF with fluid overload:** If urgent afterload reduction is required, consider early **vasodilator** therapy: Give nitroprusside\* for severe hypertension, or if acute aortic regurgitation or acute mitral regurgitation is present; titrate rapidly to effect (eg, start nitroprusside at 5 to 10 mcg/min and titrate up every five minutes as tolerated to a dose range of 5 to 400 mcg/min). If response to diuretics to treat congestion/fluid overload is inadequate, give vasodilator to reduce preload: Give IV nitroglycerin in addition to diuretic therapy if persistent dyspnea or as a component of therapy in refractory HF and low cardiac output.\*

Start nitroglycerin\* infusion at 5 to 10 mcg/min and titrate every three to five minutes as needed and tolerated based upon mean arterial blood pressure or SBP to a dose range of 10 to 200 mcg/min.

**For patients with known systolic HF (eg, documented low ejection fraction) presenting with signs of severe ADHF and cardiogenic shock,** discontinue chronic beta blocker therapy and Give an IV **inotrope\*** (eg, dobutamine or milrinone) and/or mechanical support (eg, intraaortic balloon counter pulsation)

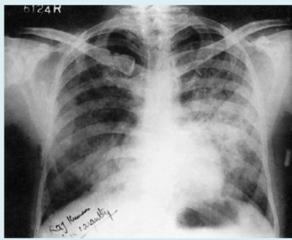
**For patients with known diastolic HF (ie, preserved systolic function) presenting with signs of severe ADHF and cardiogenic shock:** Treat for possible left ventricular outflow obstruction with a beta blocker, IV fluid (unless pulmonary edema is present), and give an IV vasopressor\* (eg, phenylephrine or norepinephrine); do not give an inotrope or vasodilator. Obtain immediate echocardiogram as needed.

**Consider possibility of acute mitral or aortic regurgitation, or aortic dissection, and need for emergent surgical intervention.** Obtain immediate echocardiogram as needed.

**For patients whose cardiac status is unknown but present with signs of severe ADHF (ie, pulmonary edema) and hypotension or signs of shock:** Give an IV inotrope\* (eg, dobutamine or milrinone), with or without an IV vasopressor (eg, norepinephrine) and assess need for mechanical support (eg, intraaortic balloon counter pulsation); obtain immediate echocardiogram as needed.

\* Patients receiving vasodilator, vasopressor, or inotrope infusions require continuous noninvasive monitoring of blood pressure, heart rate and function, and oxygen saturation. † Treatment of patients with heart failure with reduced ejection fraction with volume overload unresponsive to diuretics is guided by hemodynamics, which are most commonly imputed from the physical examination with right heart catheterization performed when required for selected cases; refer to accompanying text and separate topic review of management of refractory heart failure.

A 40 year old male patient presented in the emergency department with shortness of breath, restlessness, cough with some streaking of sputum with blood, and pain in chest and right shoulder for 2-3 hours. He had a minor **blunt chest injury** due to fall from a bicycle 4-5 hours before. There was no preceding history of breathlessness, fever, cough, haemoptysis, chest pain, unconsciousness, drug use, or inhalation of any toxic fumes. On examination, patient was restless and agitated but well oriented to time, place, and person. **Pulse rate was 110 per min**, BP 120/70 mm of Hg, **respiratory rate 34 per min.**; he was afebrile, mildly cyanosed, and had no clubbing or oedema. **Jugular venous pressure (JVP) was not raised.** Chest examination revealed a small abrasion in right infraclavicular region. Few **bilateral diffuse crepitations** were heard on auscultation. Heart sounds were normal. The following investigations were performed: TLC 8,000/mm<sup>3</sup>, DLC-neutrophils-60% and lymphocytes-40%, blood-urea 33 mg%, blood sugar (R)-90 mg%, serum creatinine-0.8 mg%, serum potassium-4 mEq/L, serum sodium-139 mEq/L. Arterial blood gas analysis revealed respiratory alkalosis: **PaO<sub>2</sub> 56 mm of Hg**, PaCO<sub>2</sub> 40 mm of Hg and **Fi O<sub>2</sub> 0.40**. Initial **PaO<sub>2</sub>/Fi O<sub>2</sub> ratio was 140**. ECG was within normal limits. Colour doppler echocardiography revealed normal functioning heart. All valves, chambers, and pericardium were normal. Left ventricular ejection flow (LVEF) was normal (60%). **X-ray chest PA showed bilateral fluffy shadows** (Fig.1). Patient was initially put on oxygen therapy. Later, when hypoxia further increased (PaO<sub>2</sub> 48 mm of Hg and Fi O<sub>2</sub> 0.5), he was shifted to ICU and put on **intermittent positive pressure ventilation (IPPV)** with volume cycled mechanical ventilator in the assist control mode. Initial settings were: assist control mode; Fi O<sub>2</sub> 1.0; PEEP 5 cm of water; inspiratory flow 60 liters/min; initial tidal volume 8 ml/kg body weight. These settings were adjusted from time-to-time on the basis of patient's arterial blood gas analysis. Strict fluid balance was maintained and antibiotics were given to prevent infection. Hydrocortisone 200 mg tid was also started after four days which was tapered gradually in seven days. Initial oxygen saturation of 70% was increased to more than 90% in 24 hours, which was maintained for three days when we were able to wean him from mechanical ventilation. **After 3 days, X-ray showed considerable clearing of shadows.** PaO<sub>2</sub> reached to 76 mm of Hg and Fi O<sub>2</sub> to 0.3. After 7 days, there was complete clearing of X-ray shadows (Fig. 2) and arterial blood gases were within normal limits (PaO<sub>2</sub> 92 mm of Hg, PaCO<sub>2</sub> 42 mm of Hg). He was discharged on the tenth day.



N Engl J Med 2005;353:2788-96..

## CASO CLINICO DI ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME (ARDS)

*Questa patologia di frequente riscontro in terapia intensiva entra in diagnosi differenziale con l'edema polmonare acuto cardiogeno.*

Uomo di 40 anni che ha avuto un trauma toracico minore: è caduto dalla bicicletta. Arriva in PS perché comincia a sviluppare dispnea, con FC 110 bpm, FR 34 atti/min, pressione venosa giugulare non aumentata. Presenta rantoli crepitanti e diffusi in entrambi i campi polmonari. Ha un'insufficienza respiratoria, come si evince dalla PaO<sub>2</sub> di 56 mmHg. Si deve cominciare a somministrare ossigeno: l'indice PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> è di 140 – **l'indice PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> è molto importante, poiché ci dice quanto è efficiente la trasmissione dell'ossigeno a livello alveolo-capillare.**

La radiografia del torace dimostra opacità alveolari, cotonose ("fluffy") e confluenti. La differenza rispetto ad un edema polmonare acuto è che queste opacità alveolari confluenti non si dipartono dagli ili, ma sono prevalenti in questo caso al campo sinistro, lobo medio ed in periferia. C'è quindi un edema polmonare, ma questa volta l'edema polmonare non è cardiogeno.

Questo caso clinico è tratto da un articolo pubblicato da NEJM nel 2005 che confronta l'edema polmonare cardiogeno – dovuto ad una aumentata pressione di filtrazione, aumentata pressione idrostatica a livello dei capillari con conseguente trasudazione di liquido – con l'**edema polmonare non cardiogeno**, che riconosce un meccanismo completamente diverso. In questo caso, c'è una **aumentata permeabilità della membrana alveolo-capillare dovuta a flogosi**: una flogosi del parenchima polmonare locale può condurre ad una aumentata permeabilità con meccanismi infiammatori, per cui si verifica essudazione di liquido dai capillari e dagli alveoli con un meccanismo non idrostatico.

→ Questa sindrome prende il nome di **ARDS: Acute Respiratory Distress Syndrome**. Non ha nulla a che vedere con l'edema polmonare acuto cardiogeno sebbene la radiografia del torace possa confondere, così come il quadro clinico: l'edema c'è, i rantoli ci sono, la dispnea c'è.

Bisogna quindi differenziare l'edema polmonare cardiogeno da questa condizione. Clinicamente, non vi sarà **mai aumento della pressione venosa centrale**: rientra nella terapia intensiva – mettendo un catetere di Swan-Ganz, la pressione di incuneamento a livello dei capillari alveolari sarà in questo caso normale, mentre nell'edema polmonare acuto sarà elevata.

#### **DEFINIZIONE DI ARDS**

L'ARDS può essere causata da un danno diretto a livello del polmone o secondaria a una malattia sistemica severa. Il danno polmonare e il rilascio di mediatori dell'infiammazione causa un aumento della permeabilità dei capillari e un edema non cardiogeno, spesso accompagnato da multiorgan failure.

#### **CAUSE**

- **trauma toracico**;
- **Sepsi di qualsiasi origine**: la sepsi può portare ad insufficienze d'organo a distanza dell'origine primaria dell'infezione, l'urosepsi può complicarsi con ARDS
- **inalazione di fumo**: durante gli incendi, più che le ustioni sono spesso le inalazioni di fumo a compromettere la vita della persona, proprio attraverso l'ARDS;
- **inalazione di contenuto acido dallo stomaco**: l'ab ingestis può portare ad ARDS;
- **Emotrasfusione: TRALI** (Transfusion Related Lung Injury) risulta oggi la principale causa di mortalità trasfusionale residua, incidenza probabilmente sottostimata, patogenesi non chiarita.

#### **CRITERI DIAGNOSTICI**

- Inizio acuto;
- Rx torace: Infiltrati cotonosi bilaterali ma periferici, non peri-ilari;

- Non aumento della pressione venosa centrale: non turgore giugulare o altri segni di scompenso cardiaco destro, non aumento della pressione di incuneamento polmonare dopo posizionamento di catetere di Swan-Ganz;
- Alterazione della diffusione alveolo-capillare di O<sub>2</sub>: PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> <200.

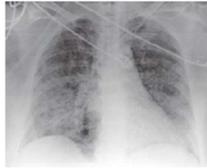
#### TERAPIA

- Supporto respiratorio: generalmente ventilazione meccanica
- Supporto circolatorio (sepsi)
- Terapia specifica. Antibiotici nella sepsi

### Acute respiratory distress syndrome (ARDS)

ARDS, or acute lung injury, may be caused by direct lung injury or occur secondary to severe systemic illness. Lung damage and release of inflammatory mediators cause increased capillary permeability and non-cardiogenic pulmonary oedema, often accompanied by multiorgan failure.

**Diagnostic criteria**<sup>4</sup> One consensus requires these 4 to exist: 1 Acute onset. 2 CXR: bilateral infiltrates. 3 Pulmonary capillary wedge pressure (PCWP) <19mmHg or a lack of clinical congestive heart failure. 4 Refractory hypoxaemia with  $P_{a}O_2 : FiO_2 <200$  for ARDS. Others include total thoracic compliance <30mL/cmH<sub>2</sub>O.



DIAGNOSTIC CRITERIA Severity: Oxygenation	Onset	Chest Radiograph	Absence of Left Atrial Hypertension
Mild: 200 mmHg < $P_{a}O_2/FiO_2 \leq 300$ mmHg	Acute	Bilateral alveolar or interstitial infiltrates	PCWP $\leq 18$ mmHg or no clinical evidence of increased left atrial pressure
Moderate: 100 mmHg < $P_{a}O_2/FiO_2 \leq 200$ mmHg			
Severe: $P_{a}O_2/FiO_2 \leq 100$ mmHg			

**Abbreviations:** ARDS, acute respiratory distress syndrome;  $FiO_2$ , inspired O<sub>2</sub> percentage;  $P_{a}O_2$ , arterial partial pressure of O<sub>2</sub>; PCWP, pulmonary capillary wedge pressure.

**Management** Admit to ITU; give supportive therapy; treat the underlying cause.

- **Respiratory support** In early ARDS, continuous positive airway pressure (CPAP) with 40-60% oxygen may be adequate to maintain oxygenation. But most patients need mechanical ventilation. Indications for ventilation:  $P_{a}O_2 < 8.3$  kPa despite 60% O<sub>2</sub>;  $P_{a}CO_2 > 6$  kPa. The large tidal volumes (10-15mL/kg) produced by conventional ventilation plus reduced lung compliance in ARDS may lead to high peak airway pressures  $\pm$  pneumothorax. A low-tidal-volume, pressure-limited approach, with either low or moderate high positive end-expiratory pressure (PEEP), improves outcome.

- **Circulatory support**

- **Sepsis**

**Prognosis** Overall mortality is 50-75%. Prognosis varies with age of patient, cause of ARDS (pneumonia 86%, trauma 38%), and number of organs involved (3 organs involved for >1wk is 'invariably' fatal).

### Risk factors for ARDS

Sepsis  
Hypovolaemic shock  
Trauma  
Pneumonia  
Diabetic ketoacidosis  
Gastric aspiration  
Pregnancy  
Eclampsia  
Amniotic fluid embolus  
Drugs/toxins  
Paraquat, heroin, aspirin  
Pulmonary contusion  
Massive transfusion  
Burns (p858)  
Smoke inhalation (p859)  
Near drowning  
Acute pancreatitis  
DIC (p346)  
Head injury  
ICP↑  
Fat embolus  
Heart/lung bypass  
Tumour lysis syndrome (p526)  
Malaria

## PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> Ratio

ratio of arterial oxygen partial pressure to fractional inspired oxygen

Examples:

PaO<sub>2</sub> 80 mmHg with Ventimask 40% → PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> 200 mmHg

PaO<sub>2</sub> 80 mmHg while breathing room air (FiO<sub>2</sub> 21%) → PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> 380 mmHg

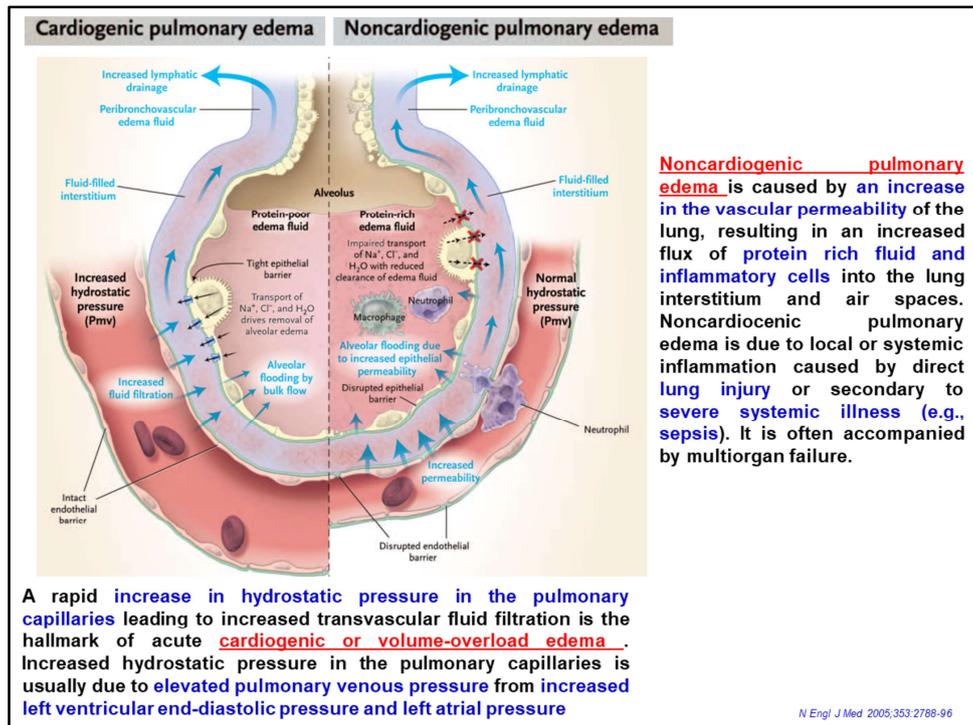
### DIAGNOSTIC CRITERIA FOR ARDS

Severity: Oxygenation	Onset	Chest Radiograph	Absence of Left Atrial Hypertension
<u>Mild</u> : 200 mmHg < PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> ≤ 300 mmHg	Acute	Bilateral alveolar or interstitial infiltrates	PCWP ≤ 18 mmHg or no clinical evidence of increased left atrial pressure
<u>Moderate</u> : 100 mmHg < PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> ≤ 200 mmHg			
<u>Severe</u> : PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> ≤ 100 mmHg			

**Abbreviations:** ARDS, acute respiratory distress syndrome; FiO<sub>2</sub>, inspired O<sub>2</sub> percentage; PaO<sub>2</sub>, arterial partial pressure of O<sub>2</sub>; PCWP, pulmonary capillary wedge pressure.

Nelle condizioni di insufficienza respiratoria (PaO<sub>2</sub> <60 mmHg) dovute ad alterato scambio alveolo-capillare di O<sub>2</sub> un parametro molto importante da monitorizzare è il rapporto tra pressione parziale di ossigeno arteriosa (misurata mediante emogasanalisi arteriosa) espressa in mmHg (PaO<sub>2</sub>) e frazione (percentuale) di ossigeno inspirata da un paziente (FiO<sub>2</sub>) espressa come numero compreso tra 0 ed 1. Il rapporto PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> può essere semplificato come rapporto P/F. La FiO<sub>2</sub> in aria atmosferica è 0,21 (21%) mentre durante ossigenoterapia (mediante cannula nasale, maschera di Venturi o ventimask, maschera con reservoir, ventilazione non-invasiva a pressione positiva o ventilazione meccanica invasiva con intubazione tracheale) la FiO<sub>2</sub> può variare da 0,21 (percentuale di O<sub>2</sub> in aria ambiente 21%) a 1 (somministrazione di O<sub>2</sub> al 100% per es. in reservoir).

In condizioni fisiologiche respirando in aria ambiente con una PaO<sub>2</sub> normale di 80-100 mmHg : il P/F risulta essere superiore a 380 (=80/0,21). Alterazioni negli scambi alveolo-capillari di ossigeno determinano riduzione del rapporto P/F. In aria ambiente o durante somministrazione di O<sub>2</sub> valori di P/F <300 indicano alterazione degli scambi alveolo/capillari lieve (200-300), moderata (100-200) o grave (<100).



## EDEMA POLMONARE CARDIOGENO vs. EDEMA POLMONARE NON CARDIOGENO.

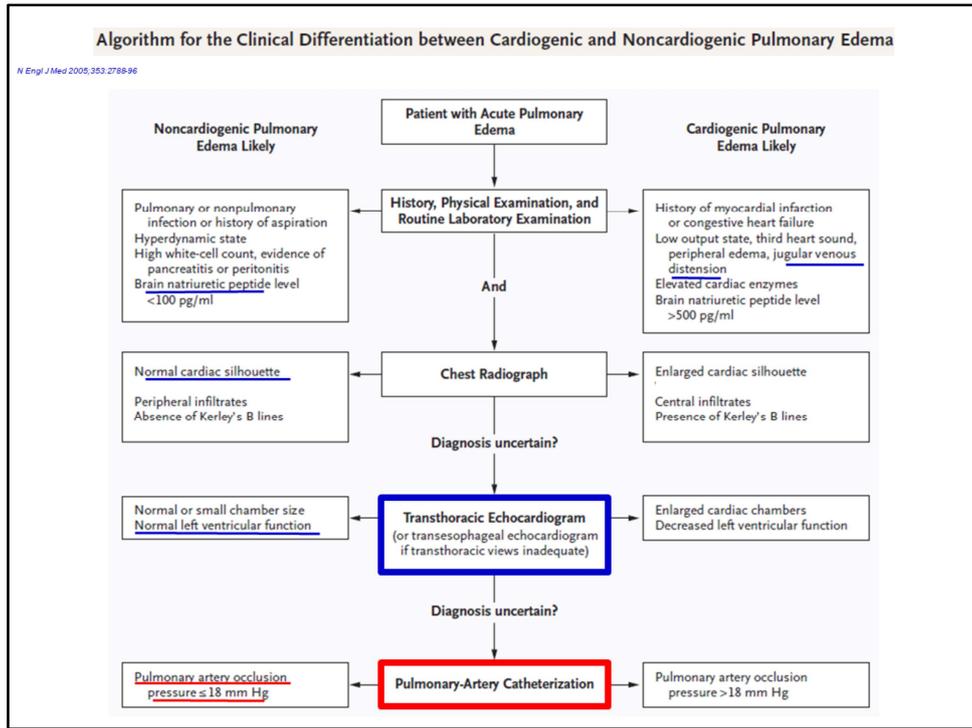
**EDEMA POLMONARE CARDIOGENO:** rapido aumento della pressione idrostatica nei capillari polmonari che causa un aumento della filtrazione di liquidi dai capillari all'interstizio e successivamente agli alveoli è la caratteristica tipica dell'edema cardiogeno. L' aumento della pressione idrostatica nei capillari polmonari in genere è dovuto ad un aumentata pressione venosa polmonare causata a sua volta da un'aumentata pressione telediastolica del ventricolo sinistro e dell'atrio sinistro.

**EDEMA POLMONARE NON CARDIOGENO:** è causato da un aumento della permeabilità delle membrane capillari e alveolari che determina passaggio di fluido ricco di proteine e cellule infiammatorie dai capillari all'interstizio polmonare e agli alveoli. L'edema polmonare non-cardiogeno è dovuto all'infiammazione locale o sistemica causata direttamente da un processo patologico locale polmonare (trauma toracico, polmonite, inalazione di fumo) o sistemico (sepsi). In caso di sepsi, spesso si associa ad altre manifestazioni di danno d'organo (vedi SOFA score nella sepsi).

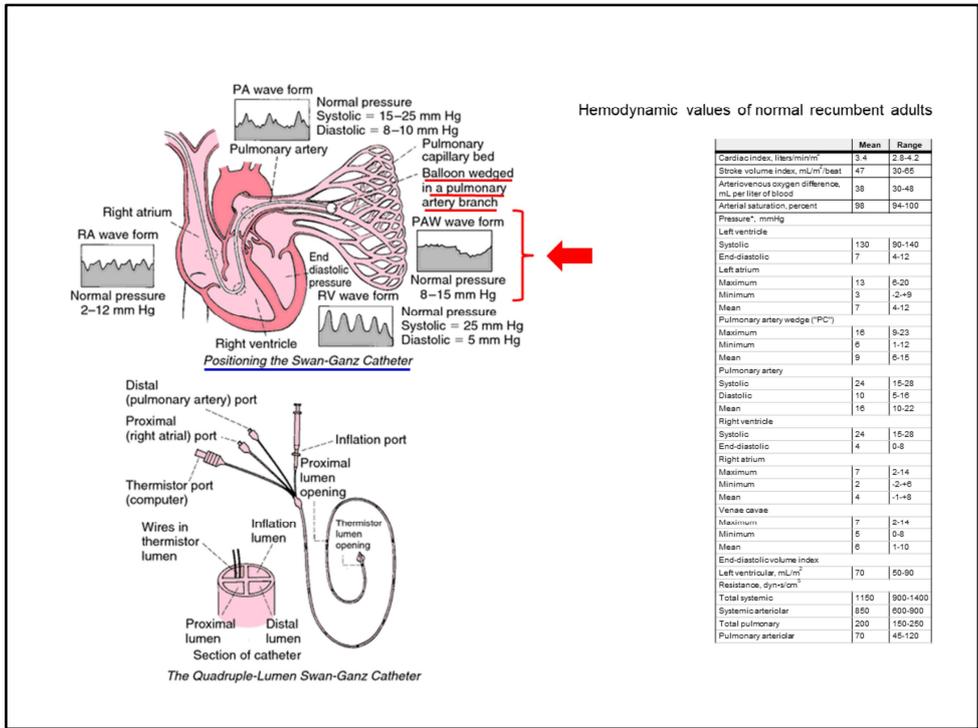
Anche se hanno cause molto differenti la presentazione clinica di questi due tipi di edema polmonare è simile.

Distinguerli è però importante per impostare la terapia corretta. Infatti:  
Nell'EDEMA CARDIOGENO il trattamento è con diuretici e riduzione del post-carico (oltre al trattamento della causa scatenante).

Nell'EDEMA NON CARDIOGENO, spesso dovuto a sepsi e shock settico è necessaria espansione volemica.



**EDEMA POLMONARE CARDIOGENO vs. NON-CARDIOGENO: DIAGNOSI DIFFERENZIALE**



CATETERE DI SWAN-GANZ

**Panel A** shows an anteroposterior chest radiograph from a 51-year-old man who presented with **acute anterior myocardial infarction and acute cardiogenic pulmonary edema**.

Note the **enlargement of the peribronchovascular spaces** (arrow heads) and the **prominent septal lines (Kerley's B lines)** (arrows) as well as **acinar areas of increased opacity that coalesce into frank consolidations**. The **periphery is relatively spared**, a common finding in cardiogenic edema. Pleural effusion may be present.

**Panel B** shows an anteroposterior chest radiograph from a 22-year-old woman whose blood culture was positive for *Streptococcus pneumoniae*, causing **pneumonia complicated by septic shock and acute respiratory distress syndrome**.

**Diffuse alveolar infiltrates appear patchy and bilateral with air bronchograms** (arrows), findings that are characteristic of, but not specific for, noncardiogenic edema and acute lung injury. Although involved, the **left upper lobe is relatively spared**. There is **no evidence of vascular engorgement or redistribution of pulmonary blood flow**. Pleural effusion is usually absent.

Radiographic Feature	Cardiogenic Edema	Noncardiogenic Edema
Heart size	Normal or greater than normal	Usually normal
Width of the vascular pedicle†	Normal or greater than normal	Usually normal or less than normal
Vascular distribution	Balanced or inverted	Normal or balanced
Distribution of edema	Even or central	Patchy or peripheral
Pleural effusions	Present	Not usually present
Peribronchial cuffing	Present	Not usually present
Septal lines	Present	Not usually present
Air bronchograms	Not usually present	Usually present

† The width of the vascular pedicle is determined by dropping a perpendicular line from the point at which the left subclavian artery exits the aortic arch and measuring across to the point at which the superior vena cava crosses the right mainstem bronchus. A vascular-pedicle width greater than 70 mm on a portable digital anteroposterior radiograph of the chest when the patient is supine is optimal for differentiating high from normal-to-low intravascular volume.<sup>24</sup>

N Engl J Med 2005;353:2788-96

**CASI CLINICI DI EDEMA POLMONARE CARDIOGENO vs. NON-CARDIOGENO  
Diagnosi differenziale all’Rx del torace.**